Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität

in Marburg

Gesch. führ. Direktor: Prof. Dr. med. Kaffarnik

Die Wirkung von Nikotinsäure und ß-Pyridylcarbinol auf die Plasmalipide gesunder essender Versuchspersonen während der ersten 12 Stunden.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps Universität
in Marburg

vorgelegt von

Dieter Roschewski
aus Siegen

1979

Marburg 1978

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546011_0012

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität

in Marburg

Gesch. führ. Direktor: Prof. Dr. med. Kaffarnik

Die Wirkung von Nikotinsäure und ß-Pyridylcarbinol auf die Plasmalipide gesunder essender Versuchspersonen während der ersten 12 Stunden.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps Universität
in Marburg

vorgelegt von

Dieter Roschewski
aus Siegen

Marburg 1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 2.03.1979

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof.Dr.med.Neurath
Referent: Prof.Dr.med.Kaffarnik
Coreferent: Prof.Dr.med.dent.Bernhard

Inhaltsverzeichnis Seite

I Einleitung und Fragestellung 1

II Methodik 3

A) Versuchsanordnung

B) Plasmaverarbeitung

III Statistik 30

IV Ergebnisse 33

V Tabellen 45

VI Graphische Darstellungen 59

VII Diskussion 64

VIII Zusammenfassung 76

IX Literaturverzeichnis 79

I Einleitung und Fragestellung

Nachdem Altschul 1955 die cholesterinsenkende Wirkung von Nikotinsäure entdeckte, wird mit Nikotinsäure und ihren Derivaten bei der Behandlung von Hyperlipoproteinämien sehr häufig therapiert. Wegen der Nebenwirkungen, hier sei vor allen Dingen auf die für den Patienten sehr unangenehme Flushwirkung hingewiesen, wird es in letzter Zeit jedoch fast nur als Kombinationspräparat in Form von Nikotinsäure und ihren Derivaten in niedriger Dosierung verwendet. Die lipolysehemmende und cholesterinsenkende Wirkung der Nikotinsäure ist mehrfach beschrieben worden, wobei jedoch vor allem die langfristige Behandlung mit Nikotinsäure beobachtet wurde (23,24,44,45, 56).

Seit kurzem liegen aber auch Untersuchungen vor, die sich mit der Wirkung von Nikotinsäure im Kurzzeitversuch bei fastenden Versuchspersonen befassen (42).

Mit der vorliegenden Arbeit soll diese Versuchsreihe dahingehend erweitert werden, daß die Wirkung der Nikotinsäure und ihrer Derivate bei essenden Versuchspersonen im Kurzzeitversuch über 12 Stunden untersucht wird. Hierfür erhielten die Versuchspersonen eine isokalorische Ernährung und einen Lipolysehemmer in Form von Nikotinsäure oder ß-Pyridylcarbinol. Bestimmt

wurden Triglyceride, Cholesterin, Phosphatide, freie Fettsäuren und Blutzucker. Außerdem wurde das Verhalten der Lipoproteine durch Auftrennung mit der Ultrazentrifuge untersucht.

II Methodik

A) Versuchsanordnung

1) Probanden:

Es wurden 15 stoffwechselgesunde Frauen und Männer im Alter von 19 bis 29 Jahren untersucht.

2) Versuchsbedingungen

Die Probanden wurden angewiesen, 24 Stunden vor dem Versuch keinen Alkohol und am Abend vorher nur eine leichte, fettarme Mahlzeit einzunehmen. Während der Versuchsdauer unterblieben körperliche Belastungen. Vor jeder Blutentnahme wurde eine Ruhepause von 30 Min. eingehalten.

3) Dosierung:

a) der isokalorischen Kost

Während der 12 stündigen Untersuchungsperiode erhielten die Probanden 4 Mahlzeiten in einer Dosis von 25 cal/kg Körpergewicht und zwar 7 cal/kg um 8,30 Uhr

sofort nach der Nüchternblutabnahme, 5 cal/kg um 11,30 Uhr, 8 cal/kg um 15,00 Uhr und 5 cal/kg um 18,00 Uhr jeweils nach den Blutentnahmen.
Die Kost bestand aus Brötchen, Butter, magerem Schinken und Camembert (45% Fett i.Tr.).
Die Kalorien aus Brötchen, Butter, Schinken und Camembert wurden nach obigen Verhältnissen ausgerechnet, wobei für die verschiedenen Körpergewichte Gruppen gebildet wurden, die untereinander eine Differenz von 5 kg hatten. Die Kalorien setzten sich nach dem folgenden Verhältnis zusammen: 35% Fett, 45% Kohlenhydrate und 20% Eiweiß. Mineralwasser und Tee (Hagebutten, Pfefferminz) konnten nach Belieben getrunken werden.

b) 1. der Nikotinsäure
   2. des ß-Pyridylcarbinol

Die 15 Versuchspersonen wurden in drei Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 erhielt neben der isokalorischen Kost Nikotinsäure, Gruppe 2 erhielt ß-Pyridylcarbinol; zum Vergleich zu diesen beiden Gruppen erhielt die dritte Gruppe keine Medikamente.

Die Versuchspersonen der ersten beiden Gruppen bekamen nach dem Frühstück 0,5 g Nikotinsäure bzw. 0,15 g Pyridylcarbinol. Diese Einnahmen wurden stündlich wiederholt, die letzte erfolgte abends um 19,00 Uhr.

Gruppe E E s s e n d

Gruppe N E s s e n d und Nikotinsäure

Gruppe P E s s e n d und ß-Pyridylcarbinol

4) Blutentnahmen

Es erfolgten 5 Blutentnahmen zu folgenden Zeitpunkten:

Zeitpunkt 1: 8,00 Uhr (Nüchternwert)
Zeitpunkt 2: 9,30 Uhr (Basiswert d. isokalorischen Ernährung
Zeitpunkt 3: 11,30 Uhr
Zeitpunkt 4: 18,00 Uhr
Zeitpunkt 5: 20,00 Uhr

Bei der Versuchsreihe, die mit Hilfe der Ultrazentrifuge durchgeführt wurde, entfielen die Blutentnahmen 2 und 4.

Das Blut wurde jeweils vor der Nahrungsaufnahme aus den leicht gestauten Armvenen entnommen und in heparinisierten Glasröhrchen auf-

gefangen. Es wurde anschließend 5 Minuten bei 4000 U/Min. zentrifugiert. Das Plasma wurde zum Teil bei - 30^{o} eingefroren, zum anderen Teil direkt der Weiterverarbeitung in der präparativen Ultrazentrifuge zugeführt.

Tabelle (Ernährung)

	50 kg				55 kg				60 kg			
cal/Mahlzeit	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Brötchen	65	43	65	43	71,5	47,3	71,5	47,3	78	51,6	78	51,6
Butter	5	--	--	--	5,5	--	--	--	6	--	--	--
Schinken	93	--	37,5	--	102,3	--	41,3	--	111,6	--	45	--
Käse	--	43,5	63,5	43,5	--	47,8	66,5	47,8	--	52,2	72,6	52,2

Kalorienmenge pro kg Körpergewicht in Gramm

Tabelle (Ernährung)

	65 kg				70 kg				75 kg			
cal/Mahlzeit	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Brötchen	84,5	55,9	84	55,9	91	60,2	91	60,2	97,5	64,5	97	64,5
Butter	6,5	--	--	--	7	--	--	--	7,5	--	--	--
Schinken	120,9	--	48,7	--	130,2	--	52,2	--	139,5	--	56,3	--
Käse	--	56,5	78,6	56,5	--	60,9	85	60,9	--	65,3	90,8	65,3

Kalorienmenge pro kg Körpergewicht in Gramm

Tabelle (Ernährung)

	80 kg				85 kg			
cal/Mahlzeit	1	2	3	4	1	2	3	4
Brötchen	104	69	104	69	110,5	73,3	110,5	73,3
Butter	8	--	--	--	8,5	--	--	--
Schinken	148,8	--	60	--	158,1	--	63,8	--
Käse	--	69,6	96,8	69,6	--	73,9	102,9	73,9

5) Die präparative Ultrazentrifuge

1. Aus Ultrazentrifuge

Sie wurde von dem schwedischen Physikochemiker Svedberg (1884 - 1971) entwickelt. Die Ultrazentrifuge ermöglicht eine beträchtliche Vervielfachung der Gravitationskonstante G. Hierdurch ist es möglich, Partikel mit sehr geringem Dichteunterschied voneinander zu trennen. Unter dem Einfluß der Zentrifugalkraft tritt eine Schichtung der Eiweißkomponenten entsprechend ihrer unterschiedlichen Dichte und Größe auf.
Ihre Anwendung ist heute äußerst vielseitig entwickelt worden. Die Ultrazentrifuge dient neben der Bestimmung von Massenverteilungen auch der Untersuchung von Form und Größe von Molekülen.

Prinzip der Ultrazentrifugation

Unter dem Einfluß der Zentrifugalbeschleunigung (Winkelgeschwindigkeit im Quadrat mal Abstand X von der Rotationsachse) wandern in Lösung befindliche Teilchen in einem Schwerefeld, das ein Vielfaches der Erdbeschleunigung beträgt, vom Rotationsmittelpunkt weg, sie sedimentieren. Mit zunehmender Zeitdauer stellt sich ein Ausgleich zwischen den Dichten der Teilchen und ihrer umgebenden Lösung ein,

ausdrückbar als Dichtegradient

$$\frac{d\,c}{d\,x} \quad .$$

Das technische und methodische Konzept der Ultrazentrifuge hatte Svedberg geschaffen. 1949 übernahm Gofman die physikalische Dimension, in der die Wanderungsgeschwindigkeit zentrifugierter Teilchen vom Rotationsmittelpunkt weg beschrieben wird, die Sedimentationskonstante S., und erweiterte sie durch den Begriff der Flotation.

Die Durchführung der Ultrazentrifugation von Lipoproteinen im Plasma (Serum)

Die Lipoproteinfraktionen werden in verschiedenen Dichtestufen des Suspensionsmediums voneinander getrennt. Hierfür ist es nötig, eine Stammlösung herzustellen, aus der die für die Trennung der Lipoproteinfraktionen nötigen Konzentrationslösungen hergestellt werden.

Stammlösung für die präparative Ultrazentrifuge:

153,0 g NA CL
354,0 g KBr
1000,0 ml Aqua bidest

ergeben eine Dichte von 1,346.

Die Lösungen niederer Dichte werden durch Verdünnung mit 0,15 molarer Lösung nach Havel et al.

(39) hergestellt: 8,766 g NA CL auf 1000 ml Aqua bidest ergibt eine 0,15 molare NA CL Lösung.

Havel:

$Vs \cdot Ds + Vx = (Vs + Vx) \cdot Dy$

Vs = Volumen des Serums
Ds = Dichte des Serums
Vx = Volumen der Salzlösung
Dy = Dichte der Mischung

das ergibt:

$$Vx = \frac{Vs \cdot (Dy - Ds)}{Dx - Dy}$$

Von einer Dichte zwischen 0,940 - 1,006 g/ml wandern die "leichten" Lipoproteine, die VLDL, zur Oberfläche, wenn eine genügend lange Rotationszeit von 18 Stunden bei konstant niedriger Temperatur, 4° C, eingehalten wird.
Bei einer Dichte von 1,006 - 1,063 g/ml kann die LDL und bei einer Dichte von 1,063 - 1,210 g/ml die HDL gewonnen werden.

Für die Bestimmung der VLDL wird gebraucht:

2 ml Serum
4 ml NA CL
ergibt eine Dichte von 1,006

für VLDL + LDL:

2 ml Serum

0,4 ml Stammlösung 1,346
3,6 ml Lösung der Dichte 1,063

für VLDL + HDL + LDL:

2 ml Serum
3 ml Stammlösung 1,346
1 ml Lösung der Dichte 1,21

Gewinnung des Serums:

Zentrifugation des vorher entnommenen Blutes in einer Zentrifuge bei 3000 U/Min. 10 Minuten lang.

Arbeitsgang der Ultrazentrifuge:

Das Serum wird in spezielle Zentrifugenröhrchen eingefüllt und anschließend mit den verschiedenen Dichtelösungen überschichtet. Nachdem die Zentrifugenröhrchen fest verschlossen worden sind, werden sie in einen Rotor eingesetzt, der wiederum in eine Zentrifuge eingesetzt wird.

Die Zentrifugation erfolgt im Vacuum bei 46000 U/Min., 18 Stunden bei 4° C.
Nach abgeschlossener Ultrazentrifugation erfolgt die Trennung der Lipoproteinfraktionen VLDL, HDL und LDL im Schneidegerät, wobei die Plastikröhrchen durch ein Schneidemesser halbiert werden.
Die so gewonnenen Lösungen werden in graduierte Zentrifugengläser umgefüllt.
Die so gewonnenen Lipoproteinfraktionen werden

für die Bestimmung des Cholesterins und der Triglyceride nach einer später beschriebenen Methode gebraucht.
Der hieraus erhaltene Wert wird nach folgender Formel umgerechnet, wobei die Werte der Triglyceride und des Cholesterins in den verschiedenen Fraktionen VLDL, HDL und LDL bestimmt werden.

$$\frac{\text{ml UZ} \times \text{Vol. Probe}}{\text{Vol. Ser.}}$$

ml UZ : Meßergebnis aus der UZ
Vol. Probe : Volumen der Probe nach Zentrifugation und Schneiden
Vol. Ser. : Volumen Serum Einsatz

Vor der Verarbeitung in der Ultrazentrifuge haben die Seren nicht länger als 24 Stunden bei 4° C im Kühlschrank gestanden. Alle Auswertungen erfolgten als Doppelbestimmungen.

B) Plasmaverarbeitung

Folgende Bestimmungen wurden durchgeführt:

1) Cholesterin

2) Triglyceride

3) Phosphatide

4) Freie Fettsäuren

5) Blutzucker

6) Cholesterin Ultrazentrifuge

7) Triglyceride Ultrazentrifuge

1) Cholesterin

Die Bestimmung des Cholesterins wurde nach der enzymatischen Methode von Röschlau et al. (51) durchgeführt. Hierfür wurde die von der Fa. Boehringer entwickelte Test Combination "Cholesterin" (enzymatischer Farbtest) verwendet.

Prinzip

Cholesterinesterase (CHE) spaltet die im Serum vorhandenen Cholesterinester unter Bildung von Fettsäure zu freiem Cholesterin, welches dann unter Sauerstoffverbrauch durch Cholesterinoxydase (CHO) zu Δ^4 - Cholestenon und Wasserstoffperoxid oxidiert.

$$\text{Cholesterinester} + H_2O \xrightarrow{CHE} \text{Cholesterin} + \text{Fettsäure}$$

$$\text{Cholesterin} + O_2 \xrightarrow{CHO} {}^4\text{-Cholestenon} + H_2O$$

In einer nachfolgenden Reaktion oxidiert Wasserstoffperoxid mit Hilfe des Enzyms Katalase (K) Methanol zu Formaldehyd.

$$H_2O_2 + CH_3OH \xrightarrow{K} HCHO + 2H_2O$$

In Anwesenheit von Ammoniumionen geht das so

gebildete Formaldehyd mit Acetylaceton eine gelbe Verbindung ein, deren Farbintensität der Cholesterinkonzentration proportional ist.
Die nachfolgende Messung erfolgt bei einer Wellenlänge von 405 nm.

Reagentien

Lösung 1: 0,6 M Ammoniumphosphat - Puffer (PH 7)
1,7 M Methanol ; Katalase 700 U/ml

Lösung 2: 0,42 Acetylaceton ; 2,5 M Methanol ;
2,1%-ige Hydroxypolyäthoxydodecan

Lösung 3: Cholesterinesterase 7 U/ml

Lösung 4: Cholesterinoxydase 4 U/ml

Lösung 5: Cholesterinreagenz aus den Lösungen
1 + 2 + 3 im Verhältnis 500:25:2

Durchführung

Für den Probenleerwert wurden 0,05 ml Plasma und 5,00 ml Lösung 5 in saubere und trockene Reagenzgläser gegeben und gut durchgemischt. Für die Probe wurde in ein weiteres Reagenzglas 0,02 ml Lösung 4 und 2,50 ml des Probeleerwertes pipettiert und ebenfalls gut durchgemischt. Anschließend wurden Probenleerwert und Probe für mindestens 60 Min. im Trockenofen bei + 37° C inkubiert. Nach der Inkubation erfolgte die Messung der Extinktion der Probe gegen die des Probenleerwertes bei einer

Wellenlänge von 405 nM.

Berechnung

Die Konzentration c des Cholesterins in mg pro 100 ml Plasma wird nach folgender Formel berechnet:

$$c = 1210 \times (E_{\text{Probe}} - E_{\text{Probenleerwert}})$$

2) Triglyceride

Die Bestimmung der Triglyceride erfolgt nach der von Eggstein und Kreutz (28,29) entwikkelten vollenzymatischen Methode, die nach Wahlefeld (8) modifiziert wurde. Die Messung wurde mit der Biochemica-Test-Combination "Neutralfett" der Fa. Boehringer durchgeführt.

Prinzip

Die Triglyceride werden enzymatisch über Ihren Glyceringehalt bestimmt, wobei nachfolgende Reaktionen ablaufen: Spaltung der Triglyceride mittels der Enzyme Lipase und Esterase (L + E) zu Glycerin und Fettsäuren.

$$\text{Triglyceride} \xrightarrow{L + E} \text{Glycerin} + \text{Fettsäuren}$$

Phosphorylierung des so entstandenen Glycerins mit

ATP in der von Glycerokinase (GK) katalysierten Reaktion unter Bildung von ADP zu Glycerin - 3 - Phosphat.

$$\text{Glycerin} + \text{ATP} \xrightarrow{(GK)} \text{Glycerin - 3 - Phosphat} + \text{ADP}$$

Überführung des so entstandenen ADP mittels Pyruvat - Kinase (PK) als Katalysator durch Phosphoenol - Pyruvat Kinase (PEP) unter Bildung von Pyruvat in ATP.

$$\text{ADP} + \text{PEP} \xrightarrow{PK} \text{Pyruvat} + \text{ATP}$$

Hydratation des Pyruvats durch reduziertes Nicotinamid - adenin - dinucleotid (NADH) mittels Lactat - Dehydrogenase (LDH) zu Lactat, wobei NADH zu NAD oxidiert wird.

$$\text{Pyruvat} + \text{NADH} + H^+ \xrightarrow{LDH} \text{Lactat} + NAD^+$$

Die während der Reaktion verbrauchte NADH-Menge ist der Glycerinmenge äquivalent.

Reagentien

Lösung 1: 50 mM Phosphatpuffer : pH 7,0 ; 4 mM Magnesiumsulfat ; 0,35 mM Natrium Dodecylsulfat

Lösung 2: 10 mM NADH ; 22 mM ATP ; 18 mM PEP

Lösung 3: LDH 300 U/ml ; PK 50 U/ml ; Lipase = 4000 U/ml ; Esterase 30 U/ml

Lösung 4: GK 150 U/ml

Durchführung

Je nach Anzahl der durchzuführenden Bestimmungen wird ein Reaktionsgemisch aus Lösung 1, Lösung 2 und Suspension angesetzt, deren Volumina von 1:2:3 wie 10:0,2:0,2 gemischt werden. Statt Serum wird für den Leerwert Aqua bidest in der Bestimmung eingesetzt. In eine Küvette wird 1000 ml des Reaktionsgemischs und 20 ml Serum pipettiert. Anschließend mischt man und mißt nach 10 - 15 Min. die Extinktion E_1 im Photometer bei einer Wellenlänge von 365 nm. Danach gibt man 5 µl der Suspension 4 hinzu. Man mischt wiederum und mißt nach ca. 10 Min. die Extinktion E_2.
Die Extinktionsdifferenz des Leerwertes E_{RL} subtrahiert man von der Extinktionsdifferenz der Probemessungen.

$$E = E_1 - E_2 - E_{RL}$$

Berechnung

Die Konzentration c der Triglyceride im Serum berechnet man nach der Formel (für eine Meßwellenlänge von 365 nm):

$$c\ (mg/100\ ml) = 1373 \times E$$

Zur Berücksichtigung des freien Glycerins müssen vom oben errechneten Triglyceridwert 10 mg

Triglyceride/100 ml (bzw. 0,11 mM/l) abgezogen werden.

3) Phosphatide

Für die Bestimmung der Phosphatide müssen zwei Arbeitsgänge durchgeführt werden:
Die Extraktion der Lipide aus dem Plasma wird nach einer Methode durchgeführt, die von Folch et al. (30) entwickelt wurde, die Veraschung wird nach Allen (1), die Bestimmung der Phospatide über die Phosphoranalyse nach Bartlett (6) durchgeführt:

Chemikalien:

Chloroform DAB 6
Methanol p.a.
70% Perchlorsäure p.a.
Ammoniummolybdat p.a.
Natriumsulfit p.a.
1 - Amino - 2 naphtol - 4 - sulfonsäure p.a.
Natriumpyrosulfit p.a.
Konz. Schwefelsäure p.a.
Kaliumhydrogenphosphat p.a.

Reagentien:

Ammoniummolybdat 0,22%-ig (hierzu wird 1,1 g auf 500 ml mit Aqua bidest aufgefüllt.)

Phosphorreagenz:

Man gibt zu einer 13,7%-igen Natriumpyrosulfitlösung 0,5 g 1 - Amino - 2 - naphtol - 4 - sulfonsäure und 2 g wasserfreies Natriumsulfit. In einer dunklen Flasche ist diese Lösung nach dem Filtrieren 2 Wochen haltbar.
Zur Herstellung des anorganischen Phosphatstandards gibt man 0,3509 g des vorgetrockneten Kaliumdihydrogenphosphates in einen 1-Liter Meßkolben und löst dieses, weiterhin werden 10 ml 10 n Schwefelsäure zugegeben und mit Aqua bidest auf einen Liter aufgefüllt. Diese Stammlösung enthält in 5 ml 0,4 mg Phosphor und ist unbegrenzt haltbar.

Durchführung

Zur Extraktion der Lipide aus dem Plasma werden 0,5 ml Plasma und 16 ml Chloroform mit Methanol auf 25 ml aufgefüllt. Dies wird gründlich geschüttelt und anschließend filtriert. Zur besseren Trennbarkeit werden 20 ml des Filtrats mit 40 ml gesättigter Natriumchloridlösung in einen Schütteltrichter gegeben und kräftig geschüttelt.

Nach einer Wartezeit von 30 Minuten wird die Chloroformphase durch einen Filter in ein Reagenzglas abgelassen. Das anorganische Phosphat des Plasmas bleibt in der Salz-Wasser-Äthanolphase zurück, der aus den Phosphatiden stammende Phosphor befindet sich nun in der Chloroformphase. Anschließend gibt man in ein Reagenzglas 0,5 ml der Chloroformphase und dampft es im kochenden Wasserbad 5 - 10 Minuten ein. Danach pipettiert man in jedes Glas 0,4 ml 70%-ige Perchlorsäure. Zur Ermittlung des Leerwertes gibt man in ein leeres Reagenzglas ebenfalls 0,4 ml 40%-ige Perchlorsäure und verfährt entsprechend. Leerwert und Proben werden dann im Sandbad bei 180 - 200° C verascht. Nach dem Erkalten wird in jedes Röhrchen 4,6 ml 0,22%-ige Ammoniummolybdatlösung und 0,2 ml Phosphorreagenz pipettiert und kräftig geschüttelt. Die Reagenzgläser werden anschließend 7 Minuten in kochendes Wasser gestellt. Nach dem Abkühlen bestimmt man die Extinktion der Proben gegen den Leerwert in einem Zeiss Spektralphotometer bei 830 nm und 1 cm Schichtdicke der Küvetten.
Bei jeder Serie wird ein Standardwert mitgeführt. Die Standardlösung -2,5 ml- wird mit Aqua bidest auf 50 ml verdünnt. 0,5 ml dieser Verdünnung gehen als "Tagesphosphorstandard" in den Arbeitsgang, entsprechend der Proben, ein.

Berechnung:

Nach dem Lambert-Beer'schen Gesetz gilt aus der Gleichung 1 und 2 folgendes:

$$\text{Phosphor / ml Plasma} = \frac{E\,p}{E\,st} \times 4 \times 32$$

4 und 32 stellen die Verdünnungsfaktoren dar, die durch die Extraktion der Proben zustande kommen.

$$\text{mg \% Phosphor} = \frac{E\,p}{E\,st} \times 4 \times 32 \times 0{,}1$$

Der Gehalt an Phosphatiden als Lecithin errechnet man aus dem Phosphorgehalt multipliziert mit dem Faktor 25:

$$\text{mg Phosphor / 100 ml} = \frac{E\,p \times 320}{E\,st}$$

Kritik:

Der Nachweis ist sehr empfindlich. Verunreinigungen durch Spülmittel oder schlecht destilliertes Wasser können die Meßwerte verfälschen.

4) Freie Fettsäuren

Die Bestimmungen der freien Fettsäuren erfolgt nach der Methode von Dole (27) modifiziert nach Keul et al. (40).

Prinzip:

Nach der Eiweißfällung mit einem Isopropanol-Heptan-Schwefelsäure-Gemisch wird die Fettsäure-Extraktion mit Heptan durchgeführt. Danach erfolgt eine automatische photometrische Titration mit Tetrabutylammoniumhydroxyd als Titrant und 2 - Hydroxy - benzene - AzO - 2 - naphtol als Indikator.
Um Störungen durch CO_2 zu vermeiden, wird die Probe mit N_2durchgeblubbert und überschichtet.

Reagentien:

Extraktionsgemisch: 400 ml Isopropanol
100 ml n - Heptan
10 ml 1 n H_2SO_4

Waschlösung : 0,01 n H_2SO_4

Standard

Stammlösung: 0,6154 g Palmitinsäure in
1 l Heptan
Standard A : 5 ml Stammlösung ad 100 ml Heptan
Standard B : 25 ml Standard A ad 100 ml Heptan
Titrant : 10 ml 0,1 n TBAH in Isopropanol/
Methanol ad 250 ml Aqua bidest
Indikator : 2 Hydroxybenzene - Az0 - naphtol

Durchführung:

1) Eiweißfällung:

Für Leerwert, Standard A und B und Proben werden 5 ml Extraktionsgemisch in große Schliffstopfengläser pipettiert. Zu den Standards gibt man je 1 ml der entsprechenden Standardlösung, zu den Proben je 1 ml Plasma. Nach 20 minütigem Schütteln und 10 minütigem Stehenlassen erfolgt die Extraktion mit Heptan.

2) Extraktion mit Heptan:

Man gibt zum Leerwert und den Proben 3 ml Heptan, zu den Standards 2 ml Heptan. Anschließend pipettiert man zum Leerwert und den Standards 4 ml, zu den Proben je 3 ml Aqua bidest. Hierauf erfolgt nochmaliges Schütteln über 10 Minuten, danach 10 minütiges ruhiges Stehenlassen. In dieser Zeit kommt es zu einer Trennung der Phasen, wobei sich die freien Fettsäuren in der oberen Heptanphase befinden.

3) Waschen mit 0,01 n H_2SO_4

Je 3 ml Heptanphase werden in kleine Schliffstopfengläser gegeben. Hierzu werden je 3 ml 0,01 n H_2SO_4 pipettiert.
Nach 10 Sekunden dauerndem kräftigen Schütteln wird 10 Minuten bei 2000 U/Min. zentrifugiert.

4) Titration

Man gibt jetzt in 25 ml Meßkolben mit Glasstopfen jeweils 2 ml Heptanphase, 15 ml Isopropanol und 0,1 ml des Indikators. Der Verbrauch an Titrant wird im automatischen Titrationsphotometer der Firma Radiometer gemessen.

Berechnet wird nach folgender Formel:

$$x = \frac{(c \times 0{,}9) + (A \times 0{,}3) - (B \times 1{,}2)}{A - B}$$

wobei

x = Gehalt an freien Fettsäuren in mval/l
c = Titrationsumschlagspunkt der Probe
A = Titrationsumschlag des Standard A
B = Titrationsumschlagspunkt des Standards B

ist.

Kritik:

Durch die automatische photometrische Titration entfallen die subjektiven Fehlermöglichkeiten

bei der Beurteilung des Farbumschlags. Nachteilig ist neben der Aufwendigkeit der Methode, daß die Titration unter Ausschluß von Luft durchgeführt werden muß, da Luft CO_2 die Bestimmungen stört.

5) Blutzucker

Die Bestimmung der Glucose erfolgt nach der von Werner, Rey und Wielinger entwickelten 60 D Perid Methode.

Prinzip:

Glucose wird durch das Ferment Glucose-oxydase zu Gluconsäure oxidiert. Das dabei entstehende H_2O_2 oxidiert in Gegenwart von Peroxidase die 2,2 - Azino - di - (3 - äthyl) - benzthiazolin-sulfonsäure in einer blau-grün gefärbten Verbindung.

Reagentien:

1) Reagenz (100 n M Phosphatpuffer, pH 7,0
PoD = 1 U/ml
GoD = 12 U/ml
1,0 mg ABTS/ml)
2) URAC (Enteiweißlösung)
3) Standard-Lösung: Precimat - D - Glucose

Durchführung:

Die Enteiweißung wird sofort durchgeführt, indem man in ein Eppendorfhütchen 1,0 ml URAC und 0,1 ml Plasma pipettiert. Das Hütchen wird dann sofort geschlossen, geschüttelt und 5 - 10 Min. zentrifugiert.
Der Überstand wird als Probe eingesetzt und im Autoanalyzer der Firma Technicon photometrisch bestimmt.
Die Konzentration C der Glucose im Blut wird nach folgender Formel berechnet:

$$C = 100 \times \frac{E\ Probe}{E\ Standard}\ mg/100\ ml$$

III Statistik

Die Berechnung der Mittelwerte erfolgt nach der Formel:

$$x = \frac{\sum_{i=1}^{n} \cdot x_i}{n}$$

Die Streuung der Einzelwerte wurde berechnet nach der Formel:

$$s_e = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n} (x_1 - x)^2}{n - 1}}$$

und die Streuung der Mittelwerte mittels der Formel:

$$s_m = \frac{s_e}{\sqrt{n}}$$

Die weitere statistische Auswertung wurde mit dem t-Test für abhängige Stichproben durchgeführt.

Der t-Test dient zum Vergleich zweier abhängiger Stichproben hinsichtlich ihrer Mittelwerte, wobei die Differenzen zusammengehöriger Meßwerte normal verteilt sein müssen.
Zu jedem zusammengehörigen Meßwertpaar wird die Differenz d gebildet. Anschließend wird die Prüfgröße t gemäß der Formel

$$t = \frac{\sum d}{\sqrt{\frac{n \cdot d^2 - (d)^2}{n - 1}}}$$

gebildet.
Aus t und der Anzahl der Freiheitsgrade läßt sich in eindeutiger Weise die Irrtumswahrscheinlichkeit in Prozent dafür bestimmen, daß die Stichproben aus verschiedenen Grundgesamtheiten entstammen.
Von signifikanten Unterschieden spricht man, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit

$\alpha = 5\%$ (= +)

von sehr signifikanten Unterschieden, wenn

$\alpha = 1\%$ (= ++)

ist.
Weiterhin wurden die Mittelwerte zweier Patientenkollektive mittels des t-Tests für unabhängige Stichproben verglichen. Der t-Test diente hierbei

zum Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben aus normal verteilten Grundgesamtheiten hinsichtlich ihrer Mittelwerte.

Die Prüfgröße $\bar{t}$ wurde folgendermaßen berechnet:

$$\bar{t} = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\left[\frac{n_1 + n_2}{n_1 \; n_2}\right]\left[\frac{(n_1 - 1) \;\; s_1^{\,2} + (n_2 - 1) \; s_2^{\,2}}{n + n_2 - 2}\right]}}$$

Nach der Anzahl der Freiheitsgrade sowie der gewählten Irrtumswahrscheinlichkeit α ist $\bar{t}$ auf dem α -Niveau- signifikant, wenn $\bar{t}$ größer ist als t.

Hinsichtlich der Bezeichnung der Signifikanzen gelten die gleichen Vereinbarungen wie beim t-Test für abhängige Stichproben.
Die Berechtigung zur Anwendung des t-Tests wurde mit Hilfe des Nullklassentests erhalten.(52,55)

IV Ergebnisse

a) Bezugspunkt: Nüchternwert
Die % Angaben beziehen sich auf den Zeitpunkt (ZP) 1.
ZP 1 = 100% Nüchternwert

Cholesterin

Die Gruppe E erfährt zum Zeitpunkt 2 einen leichten Abfall von 100% auf 98,4%, entsprechend ihren Mittelwerten von 228 mg/100 ml auf 224 mg/100 ml. Zum Zeitpunkt 3 erreicht sie einen sehr signifikanten Wert von 95,2%, entsprechend einem Mittelwert von 217 mg/100 ml. Nach einer durch die Versuchsanordnung bedingten längeren Zeitspanne erreicht die Kurve zum Zeitpunkt 4 einen signifikant niedrigen Wert von 90,3%, entsprechend 207,0 mg/100 ml, um zum Zeitpunkt 5 zu ihrem signifikant niedrigsten Wert von 87,7%, entsprechend 200 mg/100 ml zu gelangen.
Die Kurve der Gruppe N fällt zum Zeitpunkt 2 auf einen signifikant niedrigen Wert von 94,2%, entsprechend ihren Mittelwerten von 245,0 mg/100 ml auf 230 mg/100 ml. Zum Zeitpunkt 3 kommt es zu einem minimalen, jedoch signifikanten Abfall auf 93,8%. Zum Zeitpunkt 4 steigt die Kurve wieder stetig an und erreicht einen Wert von 100,5%, entsprechend einem Mittelwert von 245,0 mg/100 ml. Zum Zeitpunkt 5 erreicht sie jedoch wieder ihren signifikant niedrigsten Wert von 92,6%, entsprechend 227 mg/100 ml.
Die Kurve der Gruppe P hingegen verläuft nicht so ausdrucksvoll. Vom Ausgangswert 1 kommt es bis zum Zeitpunkt 2 zu einem schwachen Abfall auf 99,6%,

entsprechend einem Wert von 238 mg/100 ml auf 237 mg/100 l. Zum Zeitpunkt 3 erreicht sie einen Wert von 96,6%, entsprechend 230 mg/100 ml, der sich bis zum Zeitpunkt 4 nicht mehr verändert. Zum Zeitpunkt 5 kommt es noch einmal zu einem minimalen Abfall der Kurve auf 96,3%, entsprechend 229 mg/100 ml.

Phosphatide

Die Kurve der Gruppe E erfährt bis zum Zeitpunkt 2 einen minimalen Anstieg von 100 auf 100,5%, entsprechend einem Mittelwert von 238,8 mg/100 ml auf 240 mg/100 ml. Zum Zeitpunkt 3 kommt es zu einem mäßigen Abfall auf 94,8%, entsprechend einem Wert von 225,4 mg/100 ml. Dies ist der tiefste Punkt der Kurve. Vom Zeitpunkt 3 zum Zeitpunkt 4 steigt die Kurve wieder minimal an. Sie erreicht hier einen Wert von 95,4%, entsprechend einem Mittelwert von 225,2 mg/100 ml, der sich bis zum Zeitpunkt 5 nicht mehr verändert.
Anders sieht der Verlauf der Kurve N aus, bei der es zu einem konstanten Abfall kommt. Ausgehend vom Zeitpunkt 1 fällt die Kurve auf einen signifikanten Wert von 95,6% ab. Das entspricht einem Abfall der Mittelwerte von 174,6 mg/100 ml auf 167,2 mg/100 ml. Vom Zeitpunkt 2 zum Zeitpunkt 3 sinkt die Kurve wiederum von 95,6% auf 92% signifikant ab, was einem Wert von 161 mg/100 ml entspricht. Zum Zeitpunkt 4 erreicht die Kurve einen signifikanten Wert von 83,6%, entsprechend 145,4 mg/100 ml. Zum Zeitpunkt 5 erreicht sie

ihren niedrigsten Wert von 81,7%, der einem Mittelwert von 142 mg/100 ml entspricht. Die Kurve der Gruppe P hingegen weist einen nicht so kontinuierlichen Verlauf auf. Zwar kommt es vom Zeitpunkt 1 zum Zeitpunkt 2 zu einem relativ steilen Abfall auf einen signifikanten Wert von 93%, entsprechend dem Mittelwert von 223 mg/100 ml auf 207,6 mg/ 100 ml. Vom Zeitpunkt 2 zum Zeitpunkt 3 steigt die Kurve jedoch wieder steil an und erreicht einen höheren Wert als den Ausgangswert, und zwar 103,2%. Das entspricht einem Wert von 229 mg/ 100 ml. Dann kommt es wieder bis zum Zeitpunkt 4 zu einem minimalen Abfall auf 102,8%, entsprechend 228,2 mg/100 ml, jedoch erreicht die Kurve dann zum Zeitpunkt 5 ihren höchsten Wert von 107,7%, was einem Mittelwert von 238,6 mg/100ml entspricht.

Freie Fettsäuren

Ausgehend vom Zeitpunkt 1 = 100%, fällt die Kurve der Gruppe E steil ab und erreicht zum Zeitpunkt 2 einen Wert von62,5%, was einem Mittelwert von 0,229 val/l auf 0,137 m val/l entspricht. Sie erreicht hier ihren tiefsten Wert. Zum Zeitpunkt 3 kommt es jedoch wieder zu einem leichten Anstieg auf 63,2%, entsprechend einem Mittelwert von 0,143 m val/l. Vom Zeitpunkt 3 zum Zeitpunkt 4 ist ebenso eine konstante Steigung auf 75%, entsprechend 0,163 m val/l festzustellen. Vom Zeitpunkt 4 zum Zeitpunkt 5

verläuft der Anstieg der Kurve wieder etwas steiler. Sie erreicht hier ihren höchsten Wert von 82,2%, entsprechend einem Mittelwert von O, 187 m val/l, erreicht jedoch nicht mehr ihren Ausgangswert von O,229 m val/l.
Sehr eindrucksvoll verläuft die Kurve der Gruppe N. Vom Zeitpunkt 1 zum Zeitpunkt 2 kommt es zu einem sehr signifikanten Abfall auf 17,5%, was einem Mittelwert von O,684 m val/l auf O,112 m val/l entspricht. Vom Zeitpunkt 2 zum Zeitpunkt 3 verläuft der Abstieg zwar wesentlich geringer, sie erreicht hier einen sehr signifikanten Wert von 16,7%, entsprechend einem Mittelwert von O,106 m val/l. Dieser Punkt entspricht gleichzeitig ihrem tiefsten Wert. Vom Zeitpunkt 3 zum Zeitpunkt 4 kommt es wieder zu einem leichten Anstieg, die Kurve erreicht hier einen sehr signifikanten Wert von 18,1%, entsprechend O,115 m val/l. Bis zum Zeitpunkt 5 steigt die Kurve weiter an, sie erreicht hier einen sehr signifikanten Wert von 21,3%, entsprechend O,136 m val/l.
Anders verläuft die Kurve der Gruppe P. Zwar kommt es auch hier zum Zeitpunkt 2 zu einem sehr signifikanten Abfall auf 42,6%, was einem Mittelwert von O,591 m val/l auf O,243 m val/l entspricht. Vom Zeitpunkt 2 zum Zeitpunkt 3 kommt es jedoch wieder zu einem Anstieg auf 6O,2%, entsprechend O,352 m val/l. Vom Zeitpunkt 3 zum Zeitpunkt 4 verläuft der Anstieg der Kurve etwas flacher. Sie erreicht hier einen Wert von 69,9%, entsprechend einem Mittelwert von O,393 m val/l.

Zum Zeitpunkt 5 steigt die Kurve wesentlich steiler an. Sie erreicht hier einen Wert von 95,5%, entsprechend 0,570 m val/l und erreicht damit fast wieder ihren Ausgangswert.

Blutzucker

Die Kurve der Gruppe E erfährt zum Zeitpunkt 2 einen Anstieg auf 106,8%, entsprechend ihren Werten von 78,6 mg/100 ml auf 84 mg/100 ml. Zum Zeitpunkt 3 kommt es zu einem Abfall auf 88,9%, entsprechend 69,6 mg/100 ml. Dieser Wert entspricht dem tiefsten Punkt der Kurve. Vom Zeitpunkt 3 zum Zeitpunkt 4 kommt es wieder zu einem Anstieg auf 105,9%, entsprechend 83,4 mg/100 ml. Ihren höchsten Wert erreicht die Kurve zum Zeitpunkt 5. Er beträgt hier 114,4%, was einem Mittelwert von 89,4 mg/100 ml entspricht.
Die Kurve der Gruppe N verläuft wesentlich gleichmäßiger. Zum Zeitpunkt 2 kommt es zu einem leichten Abfall auf 98,3%, was einem Wert von 79,4 mg/100 ml auf 77,8 mg/100 ml entspricht.
Die Kurve fällt weiterhin leicht ab und erreicht zum Zeitpunkt 3 einen Wert von 96,6%, entsprechend 76,4 mg/100 ml. Zum Zeitpunkt 4 kommt es wieder zu einem Anstieg auf 102,2%, was einem Wert von 81,2 mg/100 ml entspricht. Dieser Punkt ist gleichzeitig der höchste Punkt der Kurve. Zum Zeitpunkt 5 fällt sie wieder leicht ab, und zwar auf einen Wert von

98,9%, entsprechend 78,4 mg/ml.
Der Verlauf der Gruppe P entspricht in der Gleichmäßigkeit dem der Gruppe E. Zum Zeitpunkt 2 erfährt die Kurve einen leichten Anstieg auf 102,9%, entsprechend einem Wert von 77,6 mg/100 ml auf 79,4 mg/100 ml. Zum Zeitpunkt 3 kommt es zu einem Abfall auf 88,6%, entsprechend 69 mg/100 ml. Dieser Wert entspricht dem tiefsten Punkt der Kurve. Vom Zeitpunkt 3 zum Zeitpunkt 4 kommt es wieder zu einem leichten Anstieg auf 94,9%, entsprechend einem Mittelwert von 73,4 mg/100 ml. Ihren höchsten Wert erreicht die Kurve zum Zeitpunkt 5, und zwar 100,7%, entsprechend 78,2 mg/100 ml.

Cholesterin VLDL

Die Kurve der Gruppe E weist insgesamt eine absteigende Tendenz auf. Vom Zeitpunkt 1 zum Zeitpunkt 3 fällt sie von 100% auf 90,1%, was einem Abfall der Mittelwerte von 21,498 mg/100 ml auf 16,252 mg/100 ml entspricht. Vom Zeitpunkt 3 zum Zeitpunkt 5 ist der Abfall weniger steil. Die Werte fallen hier von 90,1% auf 87,6%, entsprechend ihren Mittelwerten von 16,252 mg/100 ml auf 14,720 mg/100 ml. Der Punkt 5 ist somit der tiefste Punkt der Kurve.
Die Kurve der Gruppe N verläuft vollkommen anders. Vom Zeitpunkt 1 = 100%, entsprechend 13,096 mg/

100 ml, zum Zeitpunkt 3 kommt es zu einem steilen Anstieg der Werte auf 175%, entsprechend einem Mittelwert von 14,982 mg/100 ml. Vom Zeitpunkt 3 zum Zeitpunkt 5 fällt die Kurve allerdings wieder deutlich ab und erreicht einen Wert von 123,5%, liegt somit aber noch weit über ihrem Ausgangswert.
Die Kurve der Gruppe P weist eine deutlich ansteigende Tendenz auf. Vom Zeitpunkt 1 zum Zeitpunkt 3 kommt es zu einem Anstieg von 100% auf 132,4%. Das entspricht einem Anstieg der Mittelwerte von 12,026 mg/100 ml auf 14,052 mg/100 ml. Vom Zeitpunkt 3 zum Zeitpunkt 5 verläuft der Anstieg der Kurve zwar etwas flacher, sie erreicht aber hier einen Wert von 147,3%, was einem Mittelwert von 14,992 mg/100 ml entspricht. Der Zeitpunkt 5 stellt somit den höchsten Punkt der Kurve dar.

Cholesterin LDL

Die Kurve der Gruppe E erfährt vom Zeitpunkt 1 zum Zeitpunkt 3 einen mäßigen Anstieg von 100% auf 108,4%. Das entspricht einem Anstieg der Mittelwerte von 140,706 mg/100 ml auf 141,152 mg/100 ml. Der Zeitpunkt 3 entspricht dem höchsten Punkt der Kurve. Vom Zeitpunkt 3 zum Zeitpunkt 5 fällt sie wieder leicht ab und erreicht hier ihren tiefsten Wert, der unter dem Ausgangswert liegt. Das entspricht einem Abfall von 108,4%

auf 96,4%, entsprechend den Mittelwerten von 141,152 mg/100 ml auf 131,084 mg/100 ml. Die Kurve der Gruppe N weist insgesamt eine abfallende Tendenz auf. Vom Zeitpunkt 1 = 100% zum Zeitpunkt 3 fällt sie leicht ab und erreicht einen Wert von 95,9%, was einem Abfall der Mittelwerte von 87,978 mg/100 ml auf 87,084 mg/100 ml entspricht. Vom Zeitpunkt 3 zum Zeitpunkt 5 verläuft der Abstieg der Kurve etwas flacher. Sie erreicht hier einen Wert von 93,8%. Das entspricht einem Abfall der Mittelwerte von 87,084 mg/100 ml auf 81,672 mg/100 ml. Der Zeitpunkt 5 entspricht dem tiefsten Punkt der Kurve. Ähnlich verläuft die Kurve der Gruppe P. Der Abfall vom Zeitpunkt 1 = 100% zum Zeitpunkt 3 ist hier jedoch etwas stärker als bei der Gruppe N. Zum Zeitpunkt 3 erreicht die Kurve einen signifikanten Wert von 92,6%. Das entspricht einem Abfall der Mittelwerte von 106,194 mg/100 ml auf 97,696 mg/100 ml. Im weiteren verläuft sie annähernd parallel zur Kurve der Gruppe N. Zum Zeitpunkt 5 erreicht sie ihren tiefsten Wert von 91,6%, was einem Abfall der Mittelwerte von 97,696 mg/100 ml auf 97,050 mg/100 ml entspricht.

Cholesterin HDL

Die Kurve der Gruppe E erfährt vom Zeitpunkt 1 zum Zeitpunkt 3 einen Abfall von 100% auf 87,5%. Das entspricht einem Abfall der Mittelwerte von

122,510 mg/100 ml auf 109,506 mg/100 ml.
Dieser Punkt entspricht gleichzeitig dem tiefsten Punkt der Kurve. In ihrem weiteren Verlauf kommt es wieder zu einem leichten Anstieg bis zum Zeitpunkt 5, der einem Wert von 92,1% entspricht.
Die Kurve der Gruppe N verläuft wie die Kurve der Gruppe P der ersten ähnlich, wobei jedoch die Werte beider etwas höher liegen. Die Gruppe N erreicht vom Zeitpunkt 1 = 100% zum Zeitpunkt 3 einen Wert von 96,2%. Das entspricht einem Abfall der Mittelwerte von 41,516 mg/100 ml auf 39,486 mg/100 ml. Vom Zeitpunkt 3 zum Zeitpunkt 5 kommt es ebenfalls wieder zu einem leichten Anstieg auf 107,3%, was einem Anstieg der Mittelwerte von 39,486 mg/100 ml auf 44,152 mg/100 ml entspricht. Dieser Punkt stellt gleichzeitig den höchsten Punkt der Kurve dar.
Die Kurve der Gruppe P erfährt vom Zeitpunkt 1 zum Zeitpunkt 3 ebenfalls einen leichten Abfall von 100% auf 95,1%, was einem Abfall der Mittelwerte von 43,108 mg/100 ml auf 40,942 mg/100 ml entspricht. In ihrem weiteren Verlauf bis zum Zeitpunkt 5 kommt es jedoch auch hier wieder zu einem leichten Anstieg auf 103%, entsprechend einem Anstieg der Mittelwerte von 40,942 mg/100 ml auf 44,832 mg/100 ml.
Dieser Punkt stellt ebenso den höchsten Wert der Kurve dar.

Triglyceride VLDL

Die Kurve der Gruppe E erfährt vom Zeitpunkt 1 zum Zeitpunkt 3 einen relativ steilen Abfall von 100% auf 78,5%. Das entspricht einem Abfall der Mittelwerte von 62,240 mg/100 ml auf 48,290 mg/100 ml und dem niedrigsten Wert der Kurve. In ihrem Verlauf vom Zeitpunkt 3 zum Zeitpunkt 5 steigt sie jedoch wieder an und erreicht hier einen Wert von 108,3%, der den höchsten Punkt der Kurve darstellt.
Die Kurve der Gruppe N verläuft gegensätzlich zur Kurve der Gruppe E. Vom Zeitpunkt 1 zum Zeitpunkt 3 kommt es zu einem leichten Anstieg von 100% auf 104,4%. Das entspricht einem Anstieg der Mittelwerte von 68,9 mg/100 ml auf 69,5 mg/100 ml und stellt gleichzeitig den höchsten Wert dar. Vom Zeitpunkt 3 zum Zeitpunkt 5 ist ein relativ steiler Abfall zu ersehen, und zwar von 104,4% auf 73,6%, was einem Abfall der Mittelwerte von 69,5 mg/100 ml auf 43,3 mg/100 ml entspricht. Dieser Wert stellt so den tiefsten Punkt der Kurve dar.
Ganz anders verläuft die Kurve der Gruppe P. Vom Zeitpunkt 1 zum Zeitpunkt 3 ist ein relativ steiler Anstieg von 100% auf 147,5% ersichtlich, was einem Anstieg der Mittelwerte von 56,3 mg/100 ml auf 72,3 mg/100 ml bedeutet. Der weitere Verlauf der Kurve gestaltet sich etwas flacher;

sie erreicht zum Zeitpunkt 5 einen Wert von 160,6%, was einer Steigerung des Mittelwertes von 72,3 mg/100 ml auf 80,7 mg/100 ml entspricht. An dieser Stelle hat die Kurve ihren höchsten Punkt erreicht.

Triglyceride LDL

Die Kurve der Gruppe E verläuft insgesamt steil ansteigend. Vom Zeitpunkt 1 zum Zeitpunkt 3 ist ein Anstieg von 100%, entsprechend 26,4 mg/100 ml auf 114,1% zu verzeichnen.
Zum Zeitpunkt 5 erreicht die Kurve einen Wert von 174%, entsprechend einem Mittelwert von 33,3 mg/100 ml und dem höchsten Punkt der Kurve.
Vollkommen anders verlaufen dagegen die Kurven der Gruppe N und P. Bei der Gruppe N kommt es vom Zeitpunkt 1 zum Zeitpunkt 3 zu einem Abfall der Werte von 100% auf 78%; das entspricht einem Abstieg der Mittelwerte von 28,2 mg/100 ml auf 20,2 mg/100 ml. Vom Zeitpunkt 3 zum Zeitpunkt 5 verläuft der Abstieg der Kurve etwas flacher. Zum Zeitpunkt 5 erreicht sie einen Wert von 75%, was einem Abfall der Mittelwerte von 20,2 mg/100 ml auf 18,6 mg/100 ml entspricht. Somit ist dieser Wert der tiefste Punkt der Kurve.
Die Kurve der Gruppe P verzeichnet vom Zeitpunkt 1 zum Zeitpunkt 3 einen steileren Abstieg als die der Gruppe N. Die Werte fallen hier von 100% auf 62,3%.

Das entspricht einem Abfall der Mittelwerte von 27,80 mg/100 ml auf 16,86 mg/100 ml. Im Gegensatz zur Gruppe N kommt es aber hier zum Zeitpunkt 5 wieder zu einem leichten Anstieg auf einen Wert von 75,9%. Das entspricht einem Anstieg der Mittelwerte von 16,86 mg/100 ml auf 18,40 mg/100 ml.

Triglyceride HDL

Bei der Kurve der Gruppe E kommt es vom Zeitpunkt 1 zum Zeitpunkt 3 zu einem Abfall der Werte von 100% auf 70,7%. Das entspricht einem Abfall der Mittelwerte von 22,32 mg/100 ml auf 17,33 mg/100 ml. Zum Zeitpunkt 5 erfährt die Kurve wieder einen leichten Anstieg auf 84,4%, entsprechend einem Mittelwert von 21,69 mg/100 ml.
Die Kurve der Gruppe N erreicht vom Zeitpunkt 1 zum Zeitpunkt 3 einen Anstieg der Werte von 100%, entsprechend 14,7 mg/100 ml auf 219,6% entsprechend 18,18 mg/100 ml. Im weiteren Verlauf kommt es zum Zeitpunkt 5 wieder zu einem Abfall der Kurve auf einen Wert von 159,4%.
Die Kurve der Gruppe P verläuft vom Zeitpunkt 1 zum Zeitpunkt 3 steil ansteigend. Ihre Werte steigen von 100% auf 430,9%, um dann jedoch zum Zeitpunkt 5 auf einen Wert von 386,3% wieder abzufallen.

V Tabellen

Mittelwert absolut und prozentual (n = 5)
Streuung der Einzelwerte
Signifikanz gegen den Ausgangswert 1

1) Cholesterin
2) Triglyceride
3) Phosphatide
4) freie Fettsäuren
5) Blutzucker
6) Cholesterin VLDL
7) Cholesterin LDL
8) Cholesterin HDL
9) Triglyceride VLDL
10) Triglyceride LDL
11) Triglyceride HDL

Tabelle 1: Mittelwerte (n = 5), Streuung der Einzelwerte, prozentuale Abweichung und Signifikanz gegen den Ausgangswert 1 bei Cholesterin (mg/100 ml)

Gruppe E

Zeitpunkt	1	2	3	4	5
Mittelwert	228,000	224,000	217,000	207,000	200,000
Streuung ±	30,5369	28,8097	28,4165	40,4042	32,2102
Prozentwert	100	98,400	95,200	90,300	87,700
Alpha		-	+	+	+

Gruppe N

Mittelwert	245,000	230,000	230,000	245,000	227,000
Streuung ±	28,2843	19,6850	31,0242	23,9792	30,1247
Prozentwert	100	94,200	93,800	100,500	92,600
Alpha		+	+	-	+

Gruppe P

Mittelwert	238,000	237,000	230,000	230,000	229,000
Streuung ±	15,2480	18,2346	21,7945	21,5058	18,5068
Prozentwert	100	99,600	96,600	96,700	96,300
Alpha		-	-	-	-

Tabelle 2: Mittelwerte (n = 5), Streuung der Einzelwerte, prozentuale Abweichung und Signifikanz gegen den Ausgangswert 1 bei Triglyceriden (mg/100 ml)

Gruppe E

Zeitpunkt	1	2	3	4	5
Mittelwert	107,200	102,4000	92,400	114,400	109,600
Streuung ±	77,2962	52,7475	50,5005	55,1480	49,8829
Prozentwert	100	113,200	99,000	128,700	121,900
Alpha		-	-	-	-

Gruppe N

Mittelwert	146,00	131,400	143,600	98,600	101,000
Streuung ±	87,0603	75,9164	78,8942	47,8414	51,2738
Prozentwert	100	91,700	101,300	70,800	74,000
Alpha		-	-	+	+

Gruppe P

Mittelwert	114,400	114,600	107,600	123,800	134,200
Streuung ±	67,7370	64,7943	56,8885	52,7797	58,9211
Prozentwert	100	100,300	103,900	117,800	128,700
Alpha		-	-	-	-

Tabelle 3: Mittelwerte (n = 5) Streuung der Einzelwerte, prozentuale Abweichung und Signifikanz gegen den Ausgangswert 1 bei Phosphatiden (mg/100 ml)

Gruppe E

Zeitpunkt	1	2	3	4	5
Mittelwert	238,800	240,000	225,400	225,200	225,200
Streuung ±	35,2378	37,4767	26,1400	16,4833	19,3572
Prozentwert	100	100,500	94,800	95,400	95,400
Alpha		-	-	-	-

Gruppe N

Mittelwert	174,600	167,200	161,000	145,400	142,000
Streuung ±	18,3112	21,4056	23,2702	19,3856	30,0250
Prozentwert	100	95,600	92,000	83,600	81,700
Alpha		+	+	+	+

Gruppe P

Mittelwert	223,000	207,600	229,000	228,200	238,600
Streuung ±	23,3987	25,3929	16,8523	11,1445	19,2042
Prozentwert	100	93,000	103,200	102,800	107,700
Alpha		+	-	-	-

Tabelle 4: Mittelwerte (n = 5), Streuung der Einzelwerte, prozentuale Abweichung und Signifikanz gegen den Ausgangswert 1 bei freien Fettsäuren (mval/l)

Gruppe E					
Zeitpunkt	1	2	3	4	5
Mittelwert	0,229	0,137	0,143	0,163	0,187
Streuung ±	0,0812	0,0888	0,1098	0,0650	0,0803
Prozentwert	100	62,500	63,200	75,900	82,200
Alpha		-	-	-	-
Gruppe N					
Mittelwert	0,648	0,112	0,106	0,115	0,136
Streuung ±	0,1167	0,0138	0,0127	0,0284	0,0403
Prozentwert	100	17,500	16,700	18,100	21,300
Alpha		++	++	++	++
Gruppe P					
Mittelwert	0,591	0,243	0,352	0,393	0,570
Streuung ±	0,1138	0,1078	0,2259	0,2100	0,3079
Prozentwert	100	42,600	60,200	69,600	95,500
Alpha		++	-	-	-

Tabelle 5: Mittelwert (n = 5), Streuung der Einzelwerte, prozentuale Abweichung und Signifikanz gegen den Ausgangswert 1 bei Blutzucker (mg/100 ml)

Gruppe E

Zeitpunkt	1	2	3	4	5
Mittelwert	78,600	84,600	69,600	83,400	89,400
Streuung ±	8,3546	21,8243	7,7653	16,2727	9,3434
Prozentwert	100	106,800	88,900	105,900	114,400
Alpha		-	-	-	-

Gruppe N

Mittelwert	79,400	77,800	76,400	81,200	78,400
Streuung ±	3,5071	25,4598	11,6748	5,8907	5,1284
Prozentwert	100	98,300	96,600	102,200	98,900
Alpha		-	-	-	-

Gruppe P

Mittelwert	77,600	79,400	69,000	73,400	78,200
Streuung ±	5,5498	18,7563	11,8954	6,9138	6,4962
Prozentwert	100	102,900	88,600	94,900	100,700
Alpha		-	-	-	-

Tabelle 6: Mittelwerte (n = 5), Streuung der Einzelwerte, prozentuale Abweichung und Signifikanz gegen den Ausgangswert 1 bei Cholesterin VLDL (mg/100 ml)

Gruppe E			
Zeitpunkt	1	3	5
Mittelwert	21,498	16,252	15,7200
Streuung ±	15,3479	12,5902	13,0269
Prozentwert	100	90,100	87,600
Alpha		-	-
Gruppe N			
Mittelwert	13,096	14,982	9,332
Streuung ±	14,8378	11,7227	7,1296
Prozentwert	100	175,000	123,500
Alpha		-	+
Gruppe P			
Mittelwert	12,026	14,052	14,992
Streuung ±	9,2563	9,1096	7,8497
Prozentwert	100	132,400	147,300
Alpha		-	-

Tabelle 7: Mittelwerte (n = 5), Streuung der Einzelwerte, prozentuale Abweichung und Signifikanz gegen den Ausgangswert 1 bei Cholesterin LDL (mg/100 ml

Gruppe E			
Zeitpunkt	1	3	5
Mittelwert	140,706	141,152	131,084
Streuung ±	45,3656	49,4417	72,6771
Prozentwert	100	108,400	96,400
Alpha		-	-
Gruppe N			
Mittelwert	87,978	87,084	81,672
Streuung ±	25,4272	37,5797	22,1819
Prozentwert	100	95,900	93,800
Alpha		-	-
Gruppe P			
Mittelwert	106,194	97,696	97,050
Streuung ±	26,9487	22,1456	23,6524
Prozentwert	100	92,600	91,600
Alpha		+	-

Tabelle 8: Mittelwerte (n = 5), Streuung der Einzelwerte, prozentuale Abweichung und Signifikanz gegen den Ausgangswert 1 bei Cholesterin HDL (mg/100 ml

Gruppe E			
Zeitpunkt			
Mittelwert	122,510	109,506	108,474
Streuung ±	61,3201	65,5835	41,8681
Prozentwert	100	87,500	92,100
Alpha		-	-
Gruppe N			
Mittelwert	41,516	39,486	44,152
Streuung ±	11,5187	11,4364	17,4522
Prozentwert	100	96,200	107,3
Alpha		-	-
Gruppe P			
Mittelwert	43,108	40,942	44,832
Streuung ±	10,6444	10,3126	13,1887
Prozentwert	100	95,100	103,000
Alpha		-	-

Tabelle 9: Mittelwerte (n = 5), Streuung der Einzelwerte, prozentuale Abweichung und Signifikanz gegen den Ausgangswert 1 bei Triglyceriden VLDL (mg/100 ml)

Gruppe E			
Zeitpunkt	1	3	5
Mittelwert	62,240	48,290	49,540
Streuung ±	47,9061	36,7122	28,9990
Prozentwert	100	78,500	108,300
Alpha		+	+
Gruppe N			
Mittelwert	68,900	69,500	43,300
Streuung ±	42,6884	44,6906	24,6414
Prozentwert	100	104,4	73,600
Alpha		-	+
Gruppe P			
Mittelwert	56,300	72,300	80,700
Streuung ±	38,6904	43,2256	46,5451
Prozentwert	100	147,5	160,6
Alpha		-	+

Tabelle 10: Mittelwerte (n = 5), Streuung der Einzelwerte, prozentuale Abweichung und Signifikanz gegen den Ausgangswert 1 bei Triglyceriden LDL (mg/100 ml)

Gruppe E			
Zeitpunkt	1	3	5
Mittelwert	26,400	22,720	33,300
Streuung ±	15,3851	6,9826	11,8271
Prozentwert	100	114,100	174,000
Alpha		-	-
Gruppe N			
Mittelwert	28,200	20,200	18,600
Streuung ±	14,1315	8,2583	7,2319
Prozentwert	100	78,000	75,600
Alpha		-	-
Gruppe P			
Mittelwert	27,800	16,860	18,400
Streuung ±	13,9490	10,5640	6,1710
Prozentwert	100	62,300	75,900
Alpha		-	-

Tabelle 11: Mittelwerte (n = 5), Streuung der Einzelwerte, prozentuale Abweichung und Signifikanz gegen den Ausgangswert 1 bei Triglyceriden HDL (mg/100 ml)

Gruppe E			
Zeitpunkt	1	3	5
Mittelwert	22,320	17,330	21,690
Streuung ±	9,7400	10,2226	13,5561
Prozentwert	100	70,700	84,400
Alpha		-	-
Gruppe N			
Mittelwert	14,700	18,180	10,700
Streuung ±	7,8070	11,7116	3,4569
Prozentwert	100	219,600	159,400
Alpha		-	+
Gruppe P			
Mittelwert	3,900	5,500	7,100
Streuung ±	3,7483	3,6742	4,1593
Prozentwert	100	430,900	386,300
Alpha		-	+

Tabelle 1: Prozentuale Verteilung des Gesamt-Cholesterins in den Lipoproteinen

	Essend		
Zeitpunkt	1	3	5
Ges.-Cholesterin vor UZ	228mg/100 ml	217mg/100 ml	200mg/100 ml
VLDL	7,37	6,25	5,28
LDL	50,25	53,86	50,03
HDL	42,38	39,89	44,69

	Essend + NS		
Zeitpunkt	1	3	5
Ges.-Cholesterin vor UZ	245mg/100 ml	230mg/100 ml	227mg/100 ml
VLDL	8,83	10,12	6,80
LDL	60,93	59,50	60,14
HDL	30,24	30,38	33,06

	Essend + ß-PC		
Zeitpunkt	1	3	5
Ges.-Cholesterin vor UZ	238mg/100 ml	230mg/100 ml	229mg/100 ml
VLDL	7,13	9,15	9,62
LDL	65,24	63,45	61,22
HDL	27,63	27,40	29,16

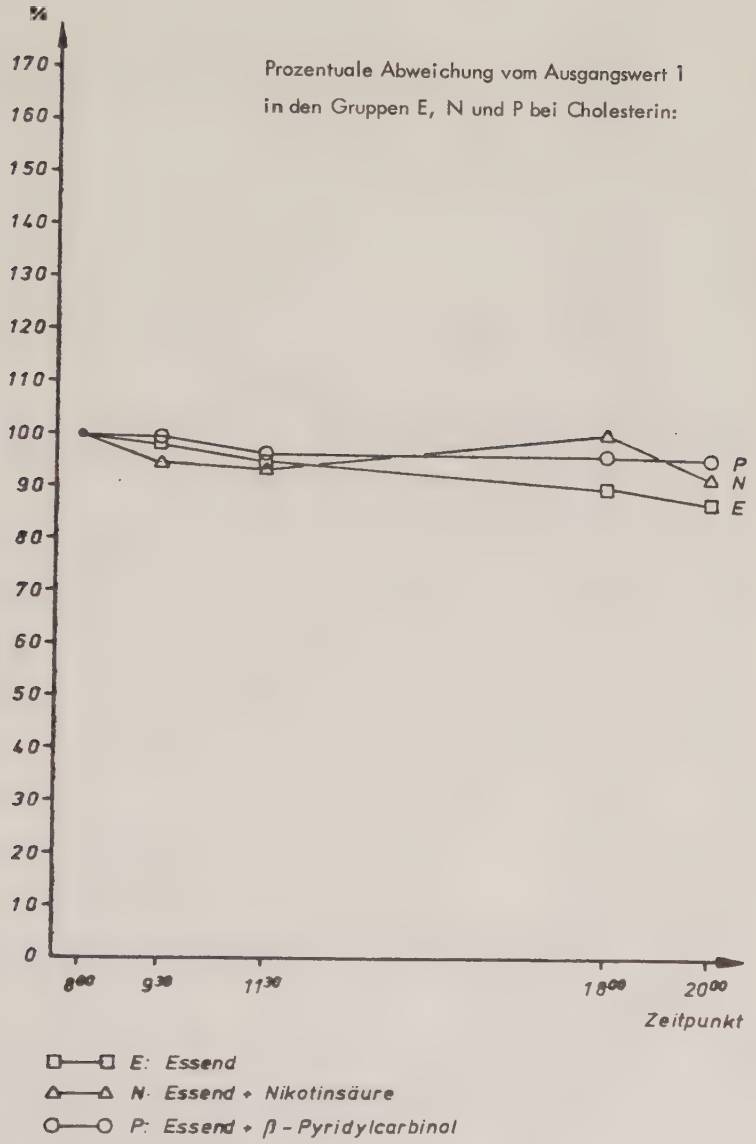
Tabelle 2: Prozentuale Verteilung der Triglyceride in den Lipoproteinen

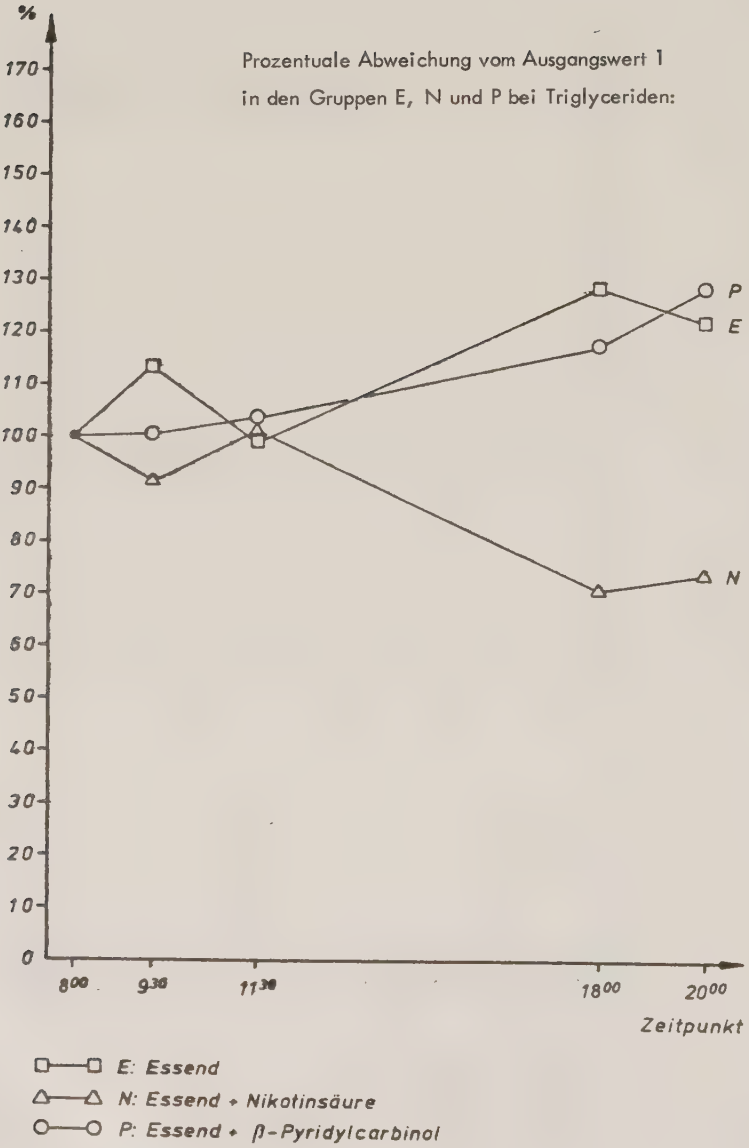
	E s s e n d		
Zeitpunkt	1	3	5
Ges.-Triglyceride vor UZ	107mg/100 ml	92mg/100 ml	110mg/100ml
VLDL	51,02	50,23	45,95
LDL	28,16	31,34	34,09
HDL	20,82	18,43	19,96

	E s s e n d + NS		
Zeitpunkt	1	3	5
Ges.-Triglyceride vor UZ	146mg/100ml	143mg/100 ml	101mg/100ml
VLDL	58,16	60,27	56,69
LDL	26,87	20,91	27,42
HDL	14,97	18,82	15,89

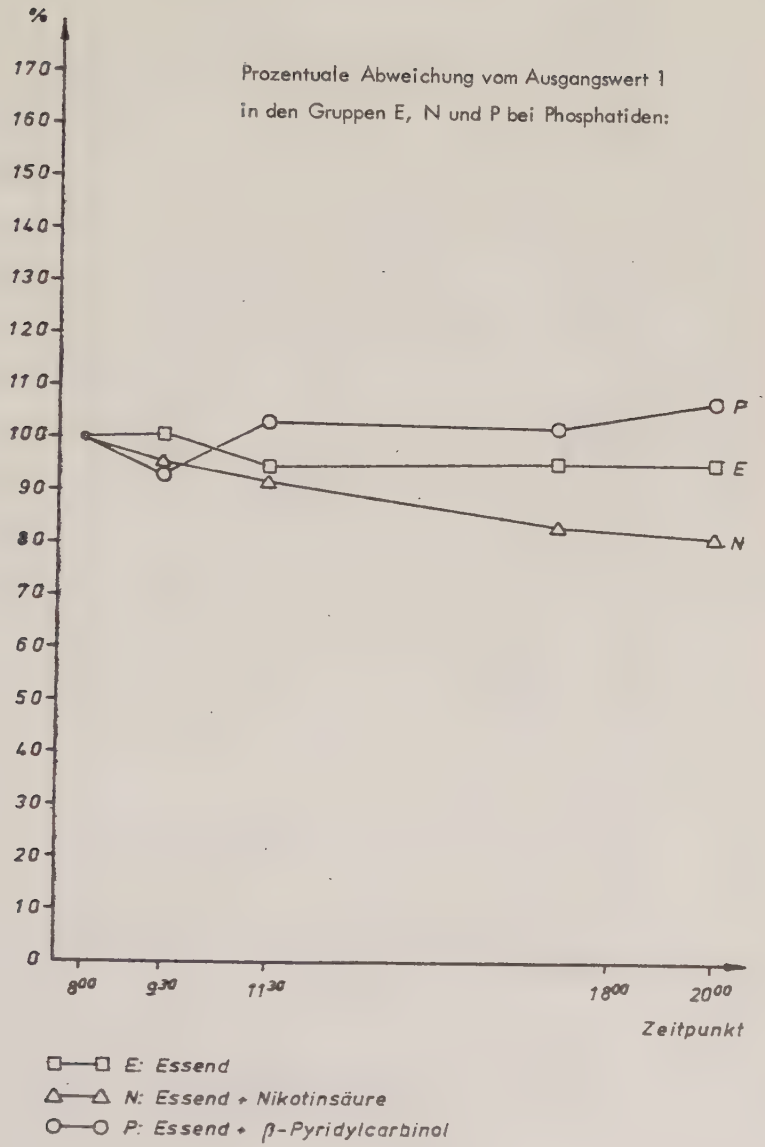
	E s s e n d + ß-PC		
Zeitpunkt	1	3	5
Ges.-Triglyceride vor UZ	114mg/100ml	107mg/100 ml	134mg/100ml
VLDL	59,07	71,21	69,94
LDL	36,39	19,09	21,36
HDL	4,54	9,70	8,70

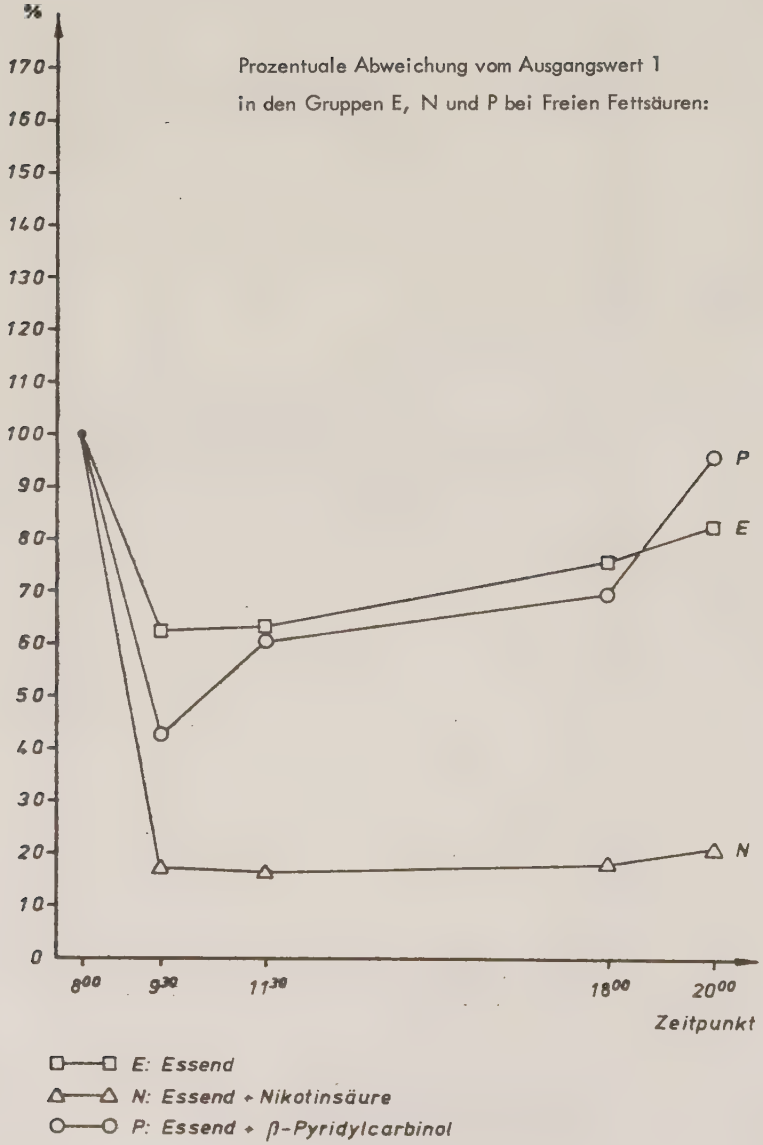
VI Graphische Darstellungen

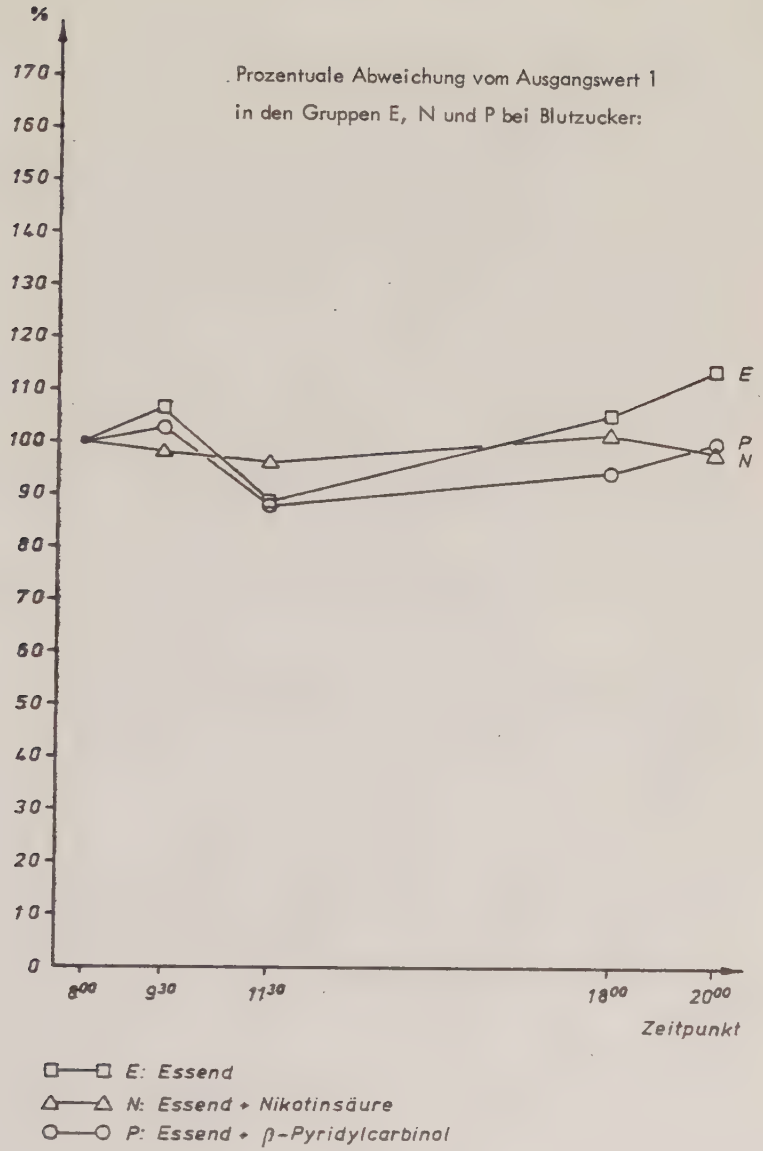




Prozentuale Abweichung vom Ausgangswert 1
in den Gruppen E, N und P bei Triglyceriden:


%
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Prozentuale Abweichung vom Ausgangswert 1
in den Gruppen E, N und P bei Phosphatiden:
P
E
N
8^00
9^30
11^30
18^00
20^00
Zeitpunkt
E: Essend
N: Essend + Nikotinsäure
P: Essend + β-Pyridylcarbinol


%
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Prozentuale Abweichung vom Ausgangswert 1
in den Gruppen E, N und P bei Freien Fettsäuren:
P
E
N
8^00
9^30
11^30
18^00
20^00
Zeitpunkt
E: Essend
N: Essend + Nikotinsäure
P: Essend + β-Pyridylcarbinol



Prozentuale Abweichung vom Ausgangswert 1 in den Gruppen E, N und P bei Blutzucker:

VII Diskussion

In der vorliegenden Arbeit war die Versuchsdauer auf 12 Stunden begrenzt, um festzustellen, inwieweit bei isokalorisch ernährten Versuchspersonen eine kurzfristige Behandlung mit Nikotinsäure oder ß-Pyridylcarbinol einen Anstieg der Serumlipide verhindern kann.
Das Cholesterin in der Gruppe E erfährt vom Zeitpunkt 1 zum Zeitpunkt 5 einen kontinuierlichen Abfall der Werte um 12,3%.
Bei der Gruppe N wird dieser niedrige Stand trotz der oralen Gabe von Niconacid nicht unterschritten.
Bei der Gruppe P ist nach Einnahme von ß-Pyridylcarbinol ein nur sehr geringer Abfall des Cholesterins zu verzeichnen. Es ist nur eine gewisse cholesterinsenkende Wirkung der Nikotinsäure, besonders ihres Derivates, festzustellen.
In der Literatur gibt es verschiedene Ansichten über die Wirkung der Nikotinsäure auf den Cholesterinstoffwechsel. D. Kritchevsky (41) zeigt folgende Wege auf: Seiner Meinung nach kann die Reduktion des Serum -Cholesterins durch Nikotinsäure und Derivate in einer Verhinderung seiner Synthese, einer Steigerung der Excretion oder in einer Verminderung und Neuverteilung zwischen Gewebe und Plasma zustande kommen.
Schade und Saltmann (53) führten Versuche an

Kaninchen durch und beobachteten durch Nikotinsäure ebenfalls eine Cholesterinsenkung. Sie schreiben das Ergebnis einer kompetitiven Hemmung von Acetyl-CoA durch Nikotinsäure bei der Cholesterinsynthese zu.
Ebenso könnte es zu einer Verminderung der Lipolyse durch erniedrigte Cyclo-AMP Werte kommen, die wiederum auf einer Hemmung der Adenyl-Cyclase als Enzym beruhen können. Butcher et al. (12) wies in seinen Versuchen nach, daß Nikotinsäure Cyclo-AMP trotz Stimulation mit Adrenalin im Fettgewebe senken kann.
Experimente in vitro zeigen ebenfalls klar, daß Nikotinsäure nicht nur die Lipaseaktivität durch Verhinderung der Akkumulation von Cyclo-AMP beeinflußt, sondern auch eine direkte Wirkung auf hormonsensitive Lipasen in Fettgewebe und Leber hat (25).
Der geringe Abfall der Nikotinsäure und ß-Pyridylcarbinolgruppe in dieser Versuchsanordnung gegenüber essenden Probanden der Leergruppe kann meines Erachtens weitergehend dadurch erklärt werden, daß zwar die Cholesterinsynthese in der Leber durch Nikotinsäure gehemmt wird, andererseits aber durch die nachgewiesenermaßen ebenfalls vermindert auftretenden Fettsäuren das mit der Nahrung aufgenommene Cholesterin nicht mehr als Estercholesterin gebunden werden kann und somit im Blut vermehrt als freies Cholesterin auftritt.

Bei den Triglyceriden in der Gruppe E kommt es durch die Nahrungsaufnahme und durch den ungehindert ablaufenden Lipidstoffwechsel in der Leber zu einer normalen Erhöhung auf 121,9%. Anders verhält sich hier die Gruppe N. Trotz isokalorischer Ernährung sinken hier die Werte nach einigen Stunden auf 74%.
Ohne Zweifel ist das auf die Wirkung der eingenommenen Nikotinsäure zurückzuführen, da diese einen signifikanten Abfall der zur Triglyceridsynthese benötigten Fettsäuren und Phosphatide bewirkt.
Fröberg et al. (31) sehen in der Senkung der Triglyceride durch Nikotinsäure einen direkten Einfluß auf den Mechanismus, der den Plasma-Triglyceridspiegel kontrolliert und zwar

1) durch eine Förderung der Abbaurate von endogenen oder exogenen Triglyceriden,

2) verhindert Nikotinsäure die Freisetzung von Chylomikronen in den Blutstrom,

3) unterbindet Nikotinsäure die endogene Triglyceridsynthese als eine Folge der verminderten peripheren Lipolyse.

Die Wirkung des ß-Pyridylcarbinol ist während der ersten 12 Stunden des Versuchs bei essenden Versuchspersonen nicht zu sichern. Der vergleichbare Abfall der Triglyceride wie unter Nikotinsäure bleibt unter ß-Pyridylcarbinol aus, die Werte der Gruppe P verhalten sich denen der

Leergruppe ähnlich, zum Teil sind sie sogar darüberhinaus erhöht.
Gleiche Feststellungen machte Zöllner (58). Er beschreibt die triglycerisenkende Wirkung der Nikotinsäure. Weiterhin führt er aus, daß ß-Pyridylcarbinol bei einigen Patienten den Triglyceridspiegel senkt, bei anderen aber sogar erhöht. Einzig der nach Absetzen der Medikamente ausbleibende "overshoot" bleibt bei ß-Pyridylcarbinol zu sichern. In seiner "Discussion on plasma triglycerid levels" schreibt Zöllner (59), daß er nur eine Reduktion der Plasmatriglyceride fand, wenn diese sehr hoch lagen. Carlson et al. (21, 22) beschreibt keinen Abfall, oder nur einen sehr geringen nach ß-Pyridylcarbinol, wenn der Triglyceridspiegel niedriger als 2 mmol/l (entspricht ca. 250 mg/ml) ist. Er machte eine wirkungsvolle Senkung vom Zeitpunkt und der Dosierung des Medikaments abhängig. So berichtet er von einem Abfall der Plasmatriglyceride in 95% aller Fälle mit einer anfänglich doppelten therapeutisch wirksamen Dosis (3g) die allerdings später dem Cholesterin- und Triglyceridspiegel angepaßt wird.
G. Hartmann (37) schreibt in seiner Abhandlung über die Auswirkung von ß-Pyridylcarbinol bei fastenden Versuchspersonen, daß es die Triglyceride bei $3/_4$ aller Probanden senkt, es bei

1/4 jedoch zu einem Anstieg führt. Er weist auch darauf hin, daß nur ein erhöhter Triglyceridspiegel absinkt, ein normaler aber unverändert bleibt oder sogar ansteigen kann.
Ebenso konnten Hartmann et al. (38) einen triglyceridsenkenden Effekt von ß-Pyridylcarbinol erst bei höheren Dosen feststellen. Fröberg et al. (32) berichtete über einen Versuch, bei dem eine Gruppe Nikotinsäure, die andere Placebos erhielt. Während es bei der letzteren zunächst über 8 bis 10 Stunden zu einem Anstieg der Triglyceridwerte und erst dann zu einem Abfall kam, war eine Senkung nach Nikotinsäure deutlich zu erkennen. Die hemmende Wirkung des ß-Pyridylcarbinols in ausreichender Konzentration auf einen erhöhten Triglyceridspiegel ist sicher nicht zu bestreiten. Die mangelnde Senkung in dieser Versuchsreihe beruht wahrscheinlich auf dem normalen Triglyceridspiegel der essenden Probanden, wie auch auf einer möglicherweise geringeren Wirkung.
Bei den Phosphatiden kommt es in der Gruppe E zu einem leichten Abfall der Ergebnisse um einen Wert von ungefähr 5%. In der Gruppe N dagegen ist eine kontinuierliche Verminderung bis auf 81,7% statistisch zu sichern, während es bei der Gruppe P nur zu einer

kurzfristigen signifikanten Senkung der Werte kommt, die im weiteren Verlauf jedoch wieder über den Ausgangswert ansteigen. Unter Umständen läßt sich hierdurch auch die mangelnde Wirkung des ß-Pyridylcarbinols auf die Hemmung der Triglyceridsynthese erklären, da hierzu Phosphatide und freie Fettsäuren benötigt werden, die durch den oben genannten Wirkstoff im Kurzzeitversuch bei vorliegender Dosierung nicht wesentlich beeinflußt werden.
Bei den freien Fettsäuren kommt es in der Gruppe E nach einigen Stunden zu einem Abfall der Werte, die gegen Ende der Versuchsdauer jedoch wieder etwas ansteigen und bei Versuchsende um 18% tiefer als ihr Ausgangswert liegen. Dies läßt sich durch das nach der Nahrungsaufnahme sezernierte Insulin erklären, das eine erhöhte Aufnahme freier Fettsäuren aus dem Blut ins Gewebe begünstigt. Hinzu kommt, daß Insulin die Konzentration von 3.5-Adenosinmonophosphat herabsetzt und damit einer adrenalininduzierten Fettsäurefreisetzung entgegenwirkt.
In der Gruppe N dagegen ist ein allgemein signifikanter Abfall festzustellen, der bis auf einen Wert von 16,7% absinkt. Dieser Vorgang ist ohne Zweifel auf die Wirkung der Nikotinsäure zurückzuführen. Carlson (13) zeigt in seinen Untersuchungen, daß Nikotinsäure, oral gegeben, die Konzentration an freien Fettsäuren

im Blut und Gewebe sofort senkt. Seiner Meinung nach blockiert Nikotinsäure die Stimulation von freien Fettsäuren, die vor allem im Fettgewebe durch Noradrenalin induziert wird (17). Hier wird auch die höchste Konzentration der Nikotinsäure gefunden (16).
Butcher et al. beschreibt die Fettsäuresenkung als die Folge eines Akkumulationsblockes bei Cyclo AMP (11). Da Cyclo AMP bzw. Adenosin -3', 5'-monophosphat als Aktivator zahlreicher Enzyme gilt, erklärt sein Fehlen den Konzentrationsabfall der freien Fettsäuren.
In der Gruppe P kommt es nach einem signifikanten Abfall der Werte um fast 60% wieder zu einem langsamen Anstieg, der bei Versuchsende nur noch 4,5% unter dem Ausgangswert liegt. Der Schlußwert befindet sich damit über dem der Leergruppe E. In der Literatur sind ähnliche Ergebnisse beschrieben worden. Büber und Fellner (10) berichten, daß oral verabreichtes ß-Pyridylcarbinol die periphere Fettsäurekonzentration nicht beeinträchtigt, infundiertes ß-Pyridylcarbinol die Werte senkt, dieses Ergebnis jedoch von der gegebenen Dosis abhängig ist. K.F. Gey et al. (34) haben bei Versuchen mit Ratten festgestellt, daß die freien Fettsäuren durch ß-Pyridylcarbinol um 80% gesenkt wurden. Eine Senkung der freien Fettsäuren führte unmittelbar zu einer Senkung der Triglyceride und später auch des Cholesterins.

Nach Hardy et al. (36,9,33) lassen sich Verbindungen zwischen Cholesterin und freien Fettsäuren herstellen. Es ist zu ersehen, daß die Fettsäuresynthese aus Acetat in vielen Versuchen unterdrückt ist, in denen die Cholesterinsynthese vermindert oder unbeeinflußt bleibt. Auswirkungen im Cholesterinstoffwechsel führen auch zu Veränderungen im Stoffwechsel der freien Fettsäuren. Dalton et al. (26) fand heraus, daß einer Senkung der freien Fettsäuren immer eine Senkung des Cholesterinspiegels folgt. Die Verminderung des Serum-Cholesterins war eine indirekte Konsequenz der Hemmung der freien Fettsäuren. Dies erklärt meiner Meinung nach die mindere Cholesterinsenkung nach ß-Pyridylcarbinol.

Beim Blutzucker kommt es in keiner der drei Versuchsgruppen zu großen Veränderungen. Lediglich in der Gruppe E steigt durch die Nahrungsaufnahme der Glucosespiegel im Blut etwas an.

Bei der Gruppe N wie auch bei der Gruppe P schwankt der Wert um $\pm$ 2%. Dies ist darauf zurückzuführen, daß Nikotinsäure wie auch ß-Pyridylcarbinol einen gewissen Einfluß auf den Kohlenhydratstoffwechsel haben. Nikkilä et al. (47,5) schreiben, daß durch Nikotinsäure und ihre Derivate die Glycogenolyse in der Leber und im Muskel gestei-

gert, und dadurch die Glucosekonzentration im Blut gesenkt wird. Nach Root et al. (50) hängt das mit einer kompensatorischen Nutzung der Glucose im Energiestoffwechsel nach verminderter Bereitstellung von freien Fettsäuren im Plasma zusammen. So kommt es wahrscheinlich zu einem Ausgleich zwischen Glucoseerhöhung im Blut durch Nahrungsaufnahme und erhöhter Glycogenolyse durch vermindert bereitgestellte Fettsäuren.

Beim VLDL-Cholesterin in der Gruppe E kommt es im Verlauf der Versuchsdauer zu einem Abfall der Werte um 12,4%. Ebenso ist der Abfall der Mittelwerte in der Gruppe N zu ersehen. Einzig bei der Gruppe P kommt es im Verlauf des Versuchs zu einem leichten Anstieg der VLDL Konzentration im Plasma. Bei der LDL Fraktion ist in der Gruppe E ebenfalls ein leichter Abfall der Werte festzustellen. Deutlicher ausgeprägt ist hier die Senkung der Konzentrationen im Plasma nach Gabe von Nikotinsäure bzw. ß-Pyridylcarbinol. Dies läßt sich zum Teil statistisch sichern. In der Fraktion der HDL kommt es bei der Gruppe E zu einem leichten Abfall der Werte. Bei den Gruppen N und P steigen die Werte nach einem anfänglichen Abfall wieder an, was statistisch jedoch nicht gesichert ist.

Bei den VLDL Triglyceriden ist in der Leergruppe E eine leichte Senkung festzustellen.

Nach Nikotinsäure fallen in der Gruppe N die Werte stärker ab. Bei der Gruppe P kommt es, wie vorher schon bei der Cholesterinfraktion, zu keiner Verminderung der VLDL Konzentration im Plasma. In der Fraktion der LDL verzeichnet die Gruppe E einen Anstieg der Konzentration. In der Gruppe N fallen die Werte unter dem Einfluß der Nikotinsäure, in der Gruppe P unter ß-Pyridylcarbinol, etwa gleich stark ab und zwar um ca. 25%.
Bei den HDL Triglyceriden kommt es in der Gruppe E zu einem leichten Abfall der Mittelwerte. In der Gruppe N ist nach einem anfänglichen Konzentrationsanstieg eine Senkung der Mittelwerte zu beobachten, während bei der Gruppe P unter ß-Pyridylcarbinol die Werte ansteigen.
Zusammenfassend läßt sich sagen, daß es bei Cholesterin wie auch bei Triglyceriden unter Nikotinsäure zu einem Abfall der Konzentration der VLDL und der LDL kommt.
Nicht ganz sicher lassen sich die Ergebnisse bei der HDL deuten.
ß-Pyridylcarbinol scheint in dieser Versuchsreihe bei unserer Dosierung über einen Zeitraum von 12 Stunden nur eine direkte Wirkung auf die Fraktion der LDL, sowohl bei Cholesterin, als auch bei Triglyceriden, zu haben. Hier war in jedem Fall eine Senkung der Konzen-

tration zu ersehen, während es bei der VLDL sogar zu einem Konzentrationsanstieg kam. Wie auch bei der Nikotinsäure lassen sich über die Wirkung des ß-Pyridylcarbinol auf die Fraktion der HDL keine sicheren Schlüsse ziehen. Hier wird wahrscheinlich erst nach einer längeren Versuchsdauer eine genaue Aussage möglich sein.
Carlson (14) schreibt, daß Nikotinsäure freie Fettsäuren durch eine Verminderung ihrer Mobilisation aus dem Fettgewebe senkt, wie auch Orö und Ostmann (20) darauf hinweisen, daß dieser Effekt auf zirkulierende freie Fettsäuren unverzüglich eintritt und nach einigen Stunden mit einer Senkung der Plasma-Triglyceride einhergeht, während eine Reduktion des Plasma-Cholesterins erst später auftritt. Eine Senkung der Plasma-Triglyceride und des Cholesterins ist mit einer Reduktion der VLDL und LDL verbunden. Beides tritt in dieser Versuchsreihe unter Medikation von Nikotinsäure ein. Es ist vermutet worden (20), daß die Erniedrigung der zirkulierenden VLDL das Ergebnis einer direkt unterdrückten Synthese von VLDL in der Leber ist. Langer und Levy (43) berichten, daß der Konzentrationsabfall von Plasma LDL, nach Untersuchungen an zwei Familien mit Hyperlipoproteinämie Typ II mit Nikotinsäure, von einer verminderten LDL Synthese, und nicht von einem beschleunigten

Katabolismus oder einer veränderten Verteilung dieser Lipoproteine, herrührt. Der Mechanismus der Unterdrückung der LDL Synthese durch Nikotinsäure bleibt ihrer Meinung nach eine Vermutung. Eine Erklärung könnte in der Wirkung der Nikotinsäure auf die freien Fettsäuren gegeben werden, da die Synthese der VLDL durch den Einfluß von freien Fettsäuren und anderen Vorstufen der Triglycerid Synthese beeinflußt wird. Nach Gitlin et al. (35) entsteht eine Umwandlung der VLDL in LDL; d. h.: durch ein vermindertes Angebot an freien Fettsäuren durch Nikotinsäure kommt es zu einer Reduktion der VLDL Synthese und damit auch zu einem Rückgang der LDL.

Die Wirkung der Nikotinsäure und des ß-Pyridylcarbinol scheint also direkt in der Leber zustande zu kommen.

Die Wirkung von Nikotinsäure und ß-Pyridylcarbinol ist bei isokalorisch ernährten Versuchspersonen, vor allem bei der Aufspaltung der Lipoproteinfraktionen mit Hilfe der UZ nicht so stark ausgeprägt und statistisch nur teilweise zu sichern, im Gegensatz zu nüchtern bleibenden Probanden in der Versuchsreihe von Krümpelmann (42), wo es unter Nikotinsäure zu einer zum Teil signifikanten Senkung der Triglyceride und des Cholesterins und unter ß-Pyridylcarbinol zu einem Abfall des Cholesterins kam.

VIII Zusammenfassung

Von 15 stoffwechselgesunden Versuchspersonen im Alter von 19 bis 29 Jahren, die eine isokalorische Ernährung und stündlich Nikotinsäure oder ß-Pyridylcarbinol erhielten, wurden Cholesterin, Triglyceride, Phosphatide, freie Fettsäuren, Blutzucker und zusätzlich Cholesterin VLDL, LDL und HDL, Triglyceride VLDL, LDL und HDL mit Hilfe der Ultrazentrifuge bestimmt.
Beim Cholesterin kommt es bei allen drei Gruppen

(E = Leergruppe,
N = Nikotinsäure,
P = ß-Pyridylcarbinol)

zu einem Abfall der Werte, die zum Teil statistisch gesichert sind. Bei den Gruppen N und P ist trotz Einnahme der Medikamente keine größere Senkung des Cholesterinspiegels zu ersehen als bei der Gruppe E.
Bei den Triglyceriden kommt es in den Gruppen E und P zu einem Anstieg, in der Gruppe N dagegen zu einem Abfall der Werte.
Bei den Phosphatiden kommt es in der Gruppe E zu einer leichten, in der Gruppe N zu einer stärkeren Senkung der Werte, die statistisch gesichert ist.

Bei der Gruppe P ist ein leichter Abstieg zu verzeichnen.
In der Gruppe E der freien Fettsäuren ist ein mäßiger Abfall der Werte, in der Gruppe N dagegen eine sehr signifikante Erniedrigung zu beobachten.
Bei der Gruppe P ist ein Abstieg wesentlich flacher, wobei es im weiteren Verlauf wieder zu einer Erhöhung bis zu 4,5% unter den Ausgangswert kommt.
Beim Blutzucker ist bei allen drei Gruppen keine grundlegende Veränderung festzustellen. Es treten hier nur leichte Schwankungen auf.
Beim VLDL-Cholesterin kommt es in der Leergruppe E und in der Gruppe N zu einem Absinken der Werte, während bei der Gruppe P unter ß-Pyridylcarbinol sogar ein leichter Anstieg zu verzeichnen ist. In der LDL-Fraktion tritt in der Gruppe E nur ein leichter, in den Gruppen N und P nach Medikation ein stärkerer Abfall der Werte ein. In der HDL ist in der Leergruppe eine leichte Senkung, in den Gruppen N und P nach anfänglichem Abstieg ein Anstieg über den Ausgangswert zu verzeichnen.
Bei den VLDL-Triglyceriden kommt es in den Gruppen E und N zu einem Abfall, in der Gruppe P dagegen zu einem Anstieg der Werte. Während es in der LDL bei der Gruppe E zu einem Anstieg der Konzentration kommt, fallen in der Gruppe N

und P durch die Medikation die Ergebnisse etwa gleich stark ab. Bei der HDL kommt es in den Gruppen E und N zu einer Senkung, bei der Gruppe P dagegen zu einem Anstieg der Werte.
Die lipoproteinsenkende Wirkung beider Medikamente ist im Langzeitversuch bestätigt (19,23,18,24,46,48,49,57). Im aktuellen Kurzzeitversuch wirkte nur die Nikotinsäure senkend.

IX Literaturliste

1) Allen, R.J.L. — The estimation of phosphors Biochem. I. 34,858 (1940)

2) Altschul, R. — Influence of nicotinic acid on the blood cholesterol level and on experimental artherosklerosis Z.-Kreisl.-Forsch. 45,573 (1956)

3) Altschul, R. — Niacin (Nicoronic acid) on serum cholesterol I.Amer.med.Ass. 166,822 (1958)

4) Altschul, R. Hoffer,A. Stephen I.D. — Influence of nicotinic acid on serum cholesterol in man Arch.-Biochem.Biophys. 54,558 (1955)

5) Ammon, H. Estler, C.J. — Life Sci. 6,641 (1967)

6) Bartlett — Phosphorus essay in column chromatography I.Biol.Chem. 234,466)1959)

7) Behrens — Über die Haltbarkeit von Plasmalipoproteinen bei Raumtemperatur oder im Kühlschrank Inaug.Dissert.Marburg 1976

8) Bergmeyer, H.K. mod.nach Wahlefeld — Methoden der enzym. Analyse 3.Aufl.Bd.II Verlag Chemie Weinheim 1974 S. 1878

9) Bizzi, L. Grossi, E. — Arzneimittelforsch. 11,265 (1961)

10) Büber, V. Fellner, J.P. — Effect of ß-Pyridylcarbinol on free fatty acid mobilisation in man aus "Metabolic Effects on Nicotinic Acid and its Derivates" K.F. Gey and L.A. Carlson, Wiss.-Dienst "Roche"

11) Butcher, R.W. Baird, E. Sutherland, E.W. — Biol.Chem. 243,1705 (1968)

12) Butcher, R.W.
Sneyd, I.G.T.
Park,C.R.
Sutherland,E.W.
Biolog.Chem. 241,1651 (1966)

13) Carlson, L.A.
Nicotinic acid: its metabolism and its effects on plasma free fatty acids Acta.Med.Scad.172, 641 (1962)

14) Carlson, L.A.
Acta.Med.Scand. 173,719 (1963)

15) Carlson, L.A.
Discussion on plasma triglycerid levels aus "Metabolic Effects of Nicotinic Acid and its Derivates"
K.F.Gey and L.A. Carlson
Wiss.Dienst"Roche"

16) Carlson, L.A.
Hanngren, A.
Life Sci. 3,867 (1964)

17) Carlson, L.A.
Orö, L.
Acta.Med.Scand. 172,641 (1962)

18) Carlson, L.A.
Fröberg, S.
Orö, L.
A case of massive hypertriglyceridemia corrected by nicotinic acid or nicotinamide therapie
Artherosclerosis 16,339 (1972)

19) Carlson, L.A.
Orö, L.
Östmann, I.
Effect of a single dose of nicotinic acid on plasma lipids in patients with hyperlipoproteinemia
Acta.Med.Scand. 183,457 (1968)

20) Carlson, L.A.
Orö, L.
Östmann, I.
Artheroskl. Res. 8,667 (1968)

21) Carlson, L.A.
Orö, L.
Acta.Med.Scand. 186,337 (1969)

22) Carlson, L.A.
Orö, L.
Östmann, I.
Acta.Med.Scand. 183,457 (1968)

23) Carlson, L.A.
Orö, L.
Östmann, I.
Effect of nicotinic acid on plasma lipids in patients with hyperlipoproteinemia during the first week of a treatment..
I.Artheroscler.Res. 8,667 (1968)

24) Carlson, L.A.
Orö, L.
Effect of treatment with nicotinic acid for one month on serum lipids in patients with different types of hyperlidemia
Artheroscler. 18,1 (1973)

25) Chmelar, M.
Chmelarova, M.
Interactions of nicotinic acid with hormone sensitive lipases on different mammalion tissues. aus "Metabolic Effects of Nicotinic Acid and its Derivates" K.F.Gey and L.A. Carlson, Wiss. Dienst "Roche"

26) Dalton, C.
Kowalski
Mallon, J.
Marschhaus, C.J.
Artheroskl.Res. 8,265 (1968)

27) Dole, V.P.
A relation between non-esterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose
I.Cli.Invest. 35,150 (1956)

28) Eggstein, M.
Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe
Klin.Wschr. 44,267 (1966)

29) Eggstein, M.
Kreutz, G.H.
Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe
Klin.Wsch. 44,262 (1966)

30) Folch, I.
Lees, M.
Sloane-Standley, D.H.
A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues
I.Biol.Chem. 226,497 (1957)

31) Fröberg, S.O.
Boberg, I.
Carlson, L.A.
Erikson, M.
Effect of nicotinic acid on the diurnal variation of plasma levels of glucose, free fatty acids, triglycerids and on cholesterol and of urinary excretion of catecholamines aus "Metabolic Effects of Nicotinic Acid and its Derivates" K.F. Gey, L.A. Carlson Wiss.-Dienst "Roche"

32) Fröberg, S.O.
Boberg, I.
Carlson, L.A.
Erikson, M.
Effect of nicotinic acid and on the diurnal variation of plasma triglycerides in healthy men aus "Metabolic Effects of Nicotinic Acid and its Derivates" K.F. Gey, L.A. Carlson, Wiss. Dienst "Roche"

33) Gerattini, S.
Paoletti, R.
Bizzi, L.
Grossi, E.
Vertua, R.
in Gerattini and Paoletti (Editors) "Drugs effecting lipid metabolism" Elsevier, Amsterdam 1961, 144

34) Gey, K.F.
Lengsfeld, H.
Lorch, E.
Decrease of plasma cholesterol and triglycerids related to the ß-Pyridylcarbinol induced depression of free fatty acids in rat plasma aus "Metabolic Effects of Nicotinic Acid and its Derivates" K.F. Gey and L.A. Carlson, Wiss.Dienst "Roche"

35) Gitlin, D.
Cornwell, E.T.
Nakasato, D.
Oncley, I.H.
Hughes, L.
Janeway, C.A.
I.Clin.Invest. 37,172, (1958)

36) Hardy, R.W.F.
Gaylor, I.L.
Baumann, C.A.
I.Nutr. 71,159 (1960)

37) Hartmann, G. Effect of ß-Pyridylcarbinol on serum triglycerides in fasting man aus "Metabolic Effects of Nicotinic Acid and its Derivates" K.F. Gey and L.A. Carlson, Wiss.Dienst "Roche"

38) Hartmann, G. Effects of ß-Pyridylcarbinol on plasma free fatty acids in the young male aus "Metabolic Effects of Nicotinic Acid and its Derivates" K.F. Gey and L.A. Carlson, Wiss.Dienst "Roche"

39) Havel, R.I. Eder, H.A. Bragdon, I.H. Composition of ultracentrifugally seperated lipoproteins in human serum I.Clin.Invest. 34, 1345-1358 (1968)

40) Keul, I. Linnet, W. Eschenbruch, E. The photometric autotritation of free fatty acids Klin.Chem.u.Biochem. 6,394 (1968)

41) Kritchevsky, D. Effect of nicotinic acid and its Derivates on cholesterol metabolism: a review aus "Metabolic effects of Nicotinic Acid and its Derivates" K.G. Gey and L.A. Carlson, Wiss.Dienst "Roche"

42) Krümpelmann, R.W. Die Wirkung von Nikotinsäure und ß-Pyridylcarbinol auf die Plasmalipide gesunder fastender Versuchspersonen während der ersten 12 Stunden, Inaugural Diss.Marburg 1978

43) Langer, T. Levy, R.I.	The effect of nicotinic acid on the turnover of low density lipoproteins in Typ II hyperlipoproteinemia aus "Metabolic Effects of Nicotinic Acid and its Derivates K.F. Gey and L.A. Carlson, Wiss.Dienst "Roche"
44) Lengsfeld, H. Gey, K.F.	Mechanismen bei der Plasmacholesterinsenkung in der fastenden Ratte durch ß-Pyridylcarbinol in: "Hyperlipidämien" Erlangen 1970, Hrsg. G. Berg, Thieme Stuttgart (1971) S.82
45) Miettinen, T.A.	Effect of nicotinic acid on catabolism and synthesis of cholesterol in man Clin.Chem.Acta 20,43 (1968)
46) Miettinen, T.A.	Clin.Chem.Acta 20,43 (1968)
47) Nikkilä, E.A. Pykälistro, O.	Biochem.Biophys.Acta 152,421 (1968)
48) Opitz, K.	Pharmakologische Beeinflussung fetthaltiger Makromoleküle für die Artherogenese Pathophysiologie des Fetttransportes und Stoffwechsels (1963)
49) Parsons, I.	Clin.Nutrition 8,471 (1960)
50) Root, M. Ashmore, I. Nanuyn-Schmiedebergs	Arch.Ex.Path.Pharm. 248,117 (1964)
51) Röschlau, P. Bernt, E. Gruber, W.	Enzym. Bestimmung des Gesamtcholesterins im Serum Z.Klin.Chem. Klin.Biochem. 12, 403-407 (1974)

52)	Sachs, L.	Statistische Auswertungsmethoden, Springer Verlag Berlin (1969) S. 309-311
53)	Schade, H. Saltmann, P.	Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 162, 265 (1959)
54)	Svedmyr, N. Harthon, L. Lundholm, L.	Dose-response relationship between concentration of free nicotinic acid of plasma and some metabolic and circulatory effects after administration of nicotinic acid and pentaerythrtoltetranicotinate in man aus "Metabolic Effects of Nicotinic Acid and its Derivates"K.F. Gey and L.A. Carlson, Wiss.Dienst "Roche"
55)	Weber, E.	Grundriß der biologischen Statistik 5. Aufl. Veb Gustav Fischer Verlag Jena (1964) S. 136
56)	Zöllner, N.	Klin.Wschr. 45,112 (1967)
57)	Zöllner, N.	Störung des Lipidstoffwechsels: Prinzipien der Therapie Klin.Wschr. 45,112 (1967)
58)	Zöllner, N.	Effect of nicotinic acid and some derivates on blood levels of triglycerides in man aus: "Metabolic Effects of Nicotinic Acid and its Derivates" K.F. Gey and L.A. Carlson Wiss.Dienst "Roche"
59)	Zöllner, N.	Discussion on Plasma Triglyceride Levels aus: "Metabolic Effects of Nicotinic Acid and its Derivate K.F. Gey and L.A. Carlson Wiss.Dienst "Roche"

Lebenslauf:

Ich wurde am 22. 4. 1951 als Sohn des Zahnarztes Bruno Roschewski und seiner Ehefrau Else, geb. Stahl, in Weidenau/Sieg geboren.
Von 1957 bis 1962 besuchte ich die hiesige Volksschule, anschließend das Fürst-Johann-Moritz-Gymnasium in Weidenau.
1966 wechselte ich auf das Dr. Richter-Gymnasium in Kelkheim/Taunus über, wo ich am 1. 6. 1970 die Reifeprüfung ablegte.
Im Sommersemester 1972 nahm ich an der Philipps Universität Marburg das Studium der Zahnheilkunde auf, nachdem ich in Bonn zwei Semester Chemie und in Marburg ein Semester Biologie studiert hatte.
Im März 1973 legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab, die zahnärztliche Vorprüfung bestand ich im März 1975.
Im Dezember 1976 heiratete ich die Lehramtsreferendarin Christiane Herold.
Am 21. Dezember 1977 beendete ich mein Studium mit dem Staatsexamen.
Seit dem 17. Januar 1978 bin ich als Assistent in der Praxis meines Vaters tätig.

Herrn Prof.Dr. Neurath danke ich für die Möglichkeit der wissenschaftlichen Arbeit an der Medizinischen Poliklinik der Universität Marburg.
Besonderen Dank möchte ich Herrn Prof.Dr. Kaffarnik für die Überlassung des Themas und seine hilfreiche Betreuung aussprechen.
Zu Dank verpflichtet bin ich auch Herrn Dr. Mühlfellner für seine zahlreichen Hinweise bei der Durchführung des praktischen Teils dieser Arbeit.
Ebenso danke ich Herrn Diplom-Mathematiker Zöfel vom Rechenzentrum Marburg für die statistische Auswertung der Ergebnisse.

Meine akademischen Lehrer waren die Professoren und Dozenten:

Im Marburg:

Ahrens, Amon, Aziz, Baltzer, Bernhard, Bode, Braasch, Castenholz, Dennhard, Dimroth, Florez, Haberich, Hennis, Hensel, Hering, Hildebrandt, Janke, Karlson, Klötzer, Koecke, Lauer, Lehmann, Ludwig, Maroske, Müller, Niemeyer, Niesing, Perst, Petry, Richter, Rohen, Rupec, Schienbein, Schiff, Schmidt, Schmitz-Moormann, Schneider, Schnell, Seiferth, Walcher, Wehrmeyer, Wiegand.